



Université de Sherbrooke

**La neurophysiologie des individus atteints du syndrome du X-fragile évaluée par la stimulation magnétique transcrânienne et les effets neurophysiologiques de la *Minocycline* et de la *Lovastatine* en traitement combiné**

par  
Florence Morin-Parent  
Programme de physiologie

Mémoire présenté à la Faculté de médecine et des sciences de la santé  
en vue de l'obtention du grade de maître ès sciences (M. Sc.)  
en physiologie

Sherbrooke, Québec, Canada  
Septembre, 2017

Membres du jury d'évaluation  
Jean-François Lepage, Département de pédiatrie  
Guillaume Léonard, École de réadaptation  
Sarah Lippé, Département de psychologie, Université de Montréal

© Florence Morin-Parent, 2017

Aux participants et à leur famille,  
qui m'ont apporté bien plus que des données scientifiques.

« Il y a plus de courage que de talent dans la plupart des réussites. »  
- Félix Leclerc



## SOMMAIRE

### Les effets de *Minocycline* et de *Lovastatine* en traitement combiné sur la neurophysiologie des individus atteints du syndrome X-fragile

Par  
Florence Morin-Parent  
Maîtrise en physiologie

Mémoire présenté à la Faculté de médecine et des sciences de la santé en vue de  
l'obtention du diplôme de maître ès (M.Sc.) en physiologie,  
Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke  
Sherbrooke, Québec, Canada, J1H 5N4

Le syndrome du X-Fragile (SXF) est une maladie orpheline et la première cause héréditaire de la déficience intellectuelle et du trouble du spectre autistique. Bien que son pronostic soit relativement bien connu, il n'existe jusqu'à présent aucun traitement pour modifier l'évolution naturelle du syndrome. De plus, l'absence de marqueurs objectifs pour quantifier la réponse aux interventions nuit à la découverte de traitements efficaces. Chez le modèle animal du SXF, la normalisation du ratio excitation/inhibition constitue l'un des indicateurs privilégiés de la réponse au traitement. Or, l'absence de données quant aux mécanismes d'inhibition et d'excitation chez l'humain empêche l'utilisation de ce marqueur à des fins cliniques. **Objectifs** : Les objectifs principaux de ce mémoire sont, d'une part, 1) caractériser la neurophysiologie du SXF en documentant les processus d'excitation et d'inhibition neuronale, et d'autre part, 2) documenter l'impact de deux molécules, soit la *Lovastatine* et la *Minocycline* en traitement combiné chez des individus atteints du SXF sur ces marqueurs neurophysiologiques. **Méthode** : La stimulation magnétique transcrânienne est utilisée avant, pendant et à la fin du traitement pour évaluer les mécanismes neurophysiologiques d'inhibition et d'excitation corticale des individus atteints du SXF et les comparer à ceux d'individus non atteints. **Résultats** : Les résultats ont démontré que les participants atteints du SXF, en comparaison aux contrôles, présentent des altérations dans le système glutamatergique et dans les mécanismes des récepteurs GABA<sub>A</sub> et GABA<sub>B</sub>. Par ailleurs, chez les individus atteints du SXF, le niveau de FMRP corrèle avec le seuil moteur, une mesure de l'excitabilité synaptique médiée par les rNMDA (objectif 1). De plus, les résultats de l'étude LovaMIX ont démontré que suite à la prise de *Minocycline* et de *Lovastatine* en thérapie combinée, l'inhibition GABAergique était augmentée chez les participants atteints du SXF (objectif 2). **Conclusion** : Ces résultats sont les premiers à démontrer l'existence du déséquilibre des mécanismes inhibiteurs et excitateurs associés au SXF chez l'humain et ils montrent aussi les effets significatifs de l'étude LovaMIX sur le système GABAergique. Les résultats mettent également en évidence la nécessité de poursuivre les recherches évaluant les impacts neurophysiologiques du SXF afin d'établir la correspondance claire entre les biomarqueurs utilisés chez les modèles animaux et les altérations observées chez l'humain. **Mots clés** : Syndrome du X-fragile, stimulation magnétique transcrânienne, neurophysiologie, neuropsychologie, *Lovastatine*, *Minocycline*

<b>SOMMAIRE.....</b>	<b>i</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS.....</b>	<b>v</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX.....</b>	<b>vii</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>viii</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Le syndrome du X-Fragile .....</b>	<b>1</b>
1.1.1 La biologie moléculaire du SXF.....	1
1.1.1.1 Le rôle de la FMRP dans la neurophysiopathologie du SXF .....	3
1.1.2 La délétion partielle ou totale et la mutation ponctuelle du gène FMR1 .....	6
1.1.3 Le mode de transmission .....	6
1.1.3.1 Le rôle des séquences d'interruption AGG .....	9
1.1.4 Le diagnostic moléculaire du SXF .....	11
<b>1.2 Les manifestations cliniques du SXF.....</b>	<b>13</b>
1.2.1 Le phénotype physique .....	13
1.2.2 Les manifestations comportementales, psychiatriques et neurologiques .....	14
1.2.3 Les manifestations cognitives et les fonctions exécutives du SXF .....	15
1.2.4 Les manifestations du SXF chez la femme.....	16
1.2.5 Les manifestations chez les porteurs de la prémutation .....	17
1.2.6 Les manifestations des profils mosaïques.....	17
<b>1.3 La neurophysiologie du SXF.....</b>	<b>18</b>
1.3.1 Les récepteurs GABA <sub>A</sub> .....	19
1.3.2 Les récepteurs GABA <sub>B</sub> .....	19
1.3.3 Les récepteurs glutamatergiques.....	21
<b>1.4 Les pistes de traitement .....</b>	<b>22</b>
1.4.1 Historique des études sur le traitement du SXF.....	22
1.4.1.1 Les modulateurs des mGluRs.....	22
1.4.1.2 Les modulateurs GABAergiques .....	23
1.4.1.3 Les modulateurs glutamatergiques.....	24
1.4.1.4 Autres traitements .....	25
1.4.2 La <i>Lovastatine</i> et son impact potentiel sur le SXF .....	25
1.4.2.1 La voie ERK et son impact physiopathologique sur le SXF .....	26
1.4.3 La <i>Minocycline</i> et son impact potentiel sur le SXF .....	27
1.4.3.1 La voie des MMP9 et son impact physiopathologique sur le SXF.....	27
1.4.4 L'effet synergique de la <i>Minocycline</i> et la <i>Lovastatine</i> .....	28
<b>1.5 Problématique de la mesure de la réponse au traitement .....</b>	<b>29</b>
<b>1.6 La stimulation magnétique transcrânienne (SMT).....</b>	<b>30</b>
1.6.1 La voie corticospinale : de la dépolarisation neuronale au PÉM.....	31
1.6.2 Paramètres de la stimulation magnétique transcrânienne .....	32
1.6.2.1 Seuil moteur de repos (rMT ; resting motor threshold).....	33
1.6.2.2 Potentiel évoqué moteur (PÉM).....	34
1.6.2.3 Inhibition intracorticale à court intervalle (SICI ; Short interval intracortical inhibition)	35
1.6.2.4 Inhibition intracorticale à long intervalle (LICI ; Long interval intracortical inhibition)	37
1.6.2.5 Période silencieuse (CSP ; Cortical silent period).....	38
1.6.2.6 Facilitation intracorticale (ICF ; Intracortical facilitation) .....	41
1.6.2.7 Type de filament de stimulation.....	42
1.6.3 Facteurs influençant la SMT.....	44
1.6.4 Contre-indications à l'usage de la SMT .....	44
1.6.5 L'étude LovaMIX.....	45

<b>MÉTHODE ET MATÉRIEL .....</b>	<b>47</b>
<b>1.7 Objectifs de l'étude .....</b>	<b>47</b>
1.7.1 Objectif principal .....	47
1.7.2 Objectif secondaire .....	47
1.7.3 Objectif tertiaire .....	47
<b>1.8 Hypothèses .....</b>	<b>47</b>
<b>1.9 Recrutement et échantillon .....</b>	<b>47</b>
1.9.1 Critères d'inclusion et d'exclusion .....	47
<b>1.10 Devis de l'étude.....</b>	<b>47</b>
<b>1.11 Matériel pour évaluer le profil neuropsychologique.....</b>	<b>48</b>
1.11.1 ABC-C ( <i>Aberrant Behavior Checklist-Community</i> ) .....	48
1.11.2 ADAMS ( <i>Anxiety Depression And Mood Scale</i> ) .....	49
1.11.4 SCQ ( <i>Social Communication Questionnaire</i> ) .....	50
1.11.5 SRS ( <i>Social Responsiveness Scale</i> ) .....	50
1.11.6 VINELAND-II .....	50
1.11.7 WAIS-IV et WISC-IV .....	51
<b>1.12 Déroulement de l'étude.....</b>	<b>51</b>
<b>1.13 Description détaillée du protocole de la SMT.....</b>	<b>54</b>
<b>1.14 Équipement de la stimulation magnétique transcrânienne.....</b>	<b>55</b>
<b>ARTICLE SCIENTIFIQUE .....</b>	<b>60</b>
<b>RÉSULTATS SUPPLÉMENTAIRES .....</b>	<b>69</b>
<b>1.15 Description de l'échantillon.....</b>	<b>69</b>
<b>1.16 Portrait neuropsychologique de l'échantillon .....</b>	<b>70</b>
1.16.1 ABC-C .....	74
1.16.2 ADAMS.....	74
1.16.3 CGI-S.....	75
1.16.4 SCQ .....	75
1.16.5 SRS .....	75
1.16.6 VINELAND-II.....	76
1.16.7 WAIS-IV et WISC-IV .....	76
<b>1.17 Résultats de la SMT de la V1, V2 et V4 .....</b>	<b>70</b>
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>77</b>
<b>1.18 Objectif 1 : Description du profil neurophysiologique du SXF .....</b>	<b>77</b>
<b>1.19 Objectif 2 : Impact du traitement combiné sur les mesures de SMT.....</b>	<b>79</b>
1.19.1 V1 à V2.....	79
<b>1.20 V2 à V4.....</b>	<b>80</b>
<b>1.21 V1 à V4.....</b>	<b>81</b>
<b>1.22 Objectif 3 : Description du profil neuropsychologique du SXF.....</b>	<b>82</b>
<b>1.23 Les forces et limites de l'étude .....</b>	<b>84</b>
1.23.1 Les forces de l'étude.....	84
1.23.2 Les limites de l'étude.....	84
<b>1.24 Les perspectives de l'étude .....</b>	<b>85</b>
1.24.1 À long terme .....	86
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>87</b>
<b>REMERCIEMENTS .....</b>	<b>c</b>
<b>LISTE DES RÉFÉRENCES .....</b>	<b>ci</b>
<b>ANNEXE 1.....</b>	<b>cxxx</b>



## LISTE DES ABRÉVIATIONS

ABC-C	Liste de comportements aberrants – Communauté ; <i>Aberrant Behavior Checklist-Community</i>
ADAMS	Anxiété, dépression et échelle de l'humeur ; <i>Anxiety, depression and mood scale</i>
ADN	Acide désoxyribonucléique
AGG	Adénine, guanine, guanine
AP-1	Activateur de protéine-1
ARNm	Acide ribonucléique messager
CGI	Échelle d'impression clinique globale ; <i>Clinical Global Impression Scale</i>
CGG	Cytosine, guanine, guanine
CS	Stimulus de conditionnement ; <i>conditionning stimulus</i>
CSP	Période corticale silencieuse
DI	Déficiência intellectuelle
DLT	Dépression à long terme
ERK	<i>Extracellular signal-regulated kinases</i>
FDA	<i>United States Food and Drug Administration</i>
FMRP	<i>Fragile X mental retardation protein</i>
FMR1	<i>Fragile X mental retardation 1</i>
G <sub>βγ</sub>	Complexe beta/gamma
GABA	Acide gamma amino-butyrique
GIRK	Canaux à courant potassique rectifiant activés par les protéines G ; <i>G-protein activated Inwardly Rectifying K<sup>+</sup> current</i>
IRM	Imagerie par résonance magnétique
ISI	Intervalle inter-stimulus
KO FMR1	<i>Knock out FMR1</i>
LICI	Inhibition intracorticale à long intervalle ; <i>Long intracortical inhibition</i>
mGluR1	Récepteurs glutamaergiques métabotropiques de type 1
mGluR5	Récepteurs glutamaergiques métabotropiques de type 5
MAPK	<i>Mammalian mitogen-activated protein kinase</i>
miARN	Micro-acide ribonucléique
MEC	Matrice extracellulaire
MMP	Métalloprotéinases matricielles
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
QI	Quotient intellectuel
rMT	Seul moteur de repos ; <i>resting motor threshold</i>
rNMDA	Récepteurs N-méthyl-D-aspartate
RNPm	Ribonucléoprotéines messagers
SCQ	Questionnaire de communication social ; <i>Social Communication Questionnaire</i>
SICI	Inhibition intracorticale à court intervalle ; <i>Short intracortical inhibition</i>
SMT	Stimulation magnétique transcrânienne
SNC	Système nerveux central
SRS	Social Responsiveness Scale
SXF	Syndrome du X-Fragile

TDAH	Trouble de déficit d'attention et hyperactivité
TS	Stimulus test ; <i>test stimulus</i>
TSA	Trouble du spectre autistique
T1	Appel téléphonique 1
T2	Appel téléphonique 2
V0	Visite de recrutement
V1	Visite 1
V2	Visite 2
V3	Visite 3
V4	Visite 4

## LISTE DES TABLEAUX

- |            |   |
|------------|---|
| Tableau 1. | Risque associé à l'expansion d'une prémutation maternelle vers une mutation complète.   |
| Tableau 2. | Pourcentage d'une transmission maternelle vers une mutation complète en fonction de la longueur des répétitions CGG maternelle (barres grises) et du nombre d'interruptions AGG (traits colorés). |
| Tableau 3. | Les manifestations physiques associées au SXF (%).  |
| Tableau 4. | Manifestations comportementales associées au SXF (%).   |
| Tableau 5. | Paramètres SMT et mécanismes mesurés après une stimulation simple ou double.  |
| Tableau 6. | Tableau récapitulatif des caractéristiques de chaque participant à l'étude.   |

## LISTE DES FIGURES

- Figure 1. Représentation du chromosome X atteint par le SXF.
- Figure 2. Représentation du profil d'un allèle normal, prémuté ou ayant une mutation complète, en lien avec la production de FMRP et du profil clinique associé.
- Figure 3. La morphologie des épines dendritiques chez la souris (A et B) et du cortex temporal et visuel chez l'humain (C et D).
- Figure 4. Mode de transmission paternelle de la prémutation.
- Figure 5. Mode de transmission de la prémutation maternelle.
- Figure 6. Courbe de normalité des tests de Wechsler.
- Figure 7. Représentation des récepteurs GABA<sub>B</sub> d'un neurone pré- et post-synaptique.
- Figure 8. Stimulation simple mesurant les potentiels évoqués moteurs (PÉM) sur M1 par l'amplitude (pic négatif au pic positif : flèches noires) enregistrée sur le premier muscle interosseux dorsal de la main détendue d'un sujet sain.
- Figure 9. Stimulation par double choc évaluant la *short interval intracortical inhibition* (SICI) sur M1.
- Figure 10. Stimulation par double choc évaluant la *long interval intracortical inhibition* (LICI) sur M1.
- Figure 11. Stimulation par double choc évaluant l'*intracortical facilitation* (ICF) sur M1.
- Figure 12. Stimulation simple mesurant une période de silence (*cortical silent period, CSP*) sur M1, enregistré sur le premier muscle interosseux dorsal de la main détendue d'un sujet sain.
- Figure 13. Jauge de pincement hydraulique.
- Figure 14. Bobine circulaire.
- Figure 15. *Magstim Bistim<sup>2</sup> 200<sup>2</sup>, The Magstim Company Limited, Royaume-Uni*
- Figure 16. Représentation des deux différents groupes de participants.
- Figure 17. Représentation du déroulement de l'étude.



- Figure 18. Électrodes installées sur la main droite au premier interosseux dorsal (FDI).
- Figure 19. Interface *Powerlab 4/20* connectée aux 3 électrodes et à l'ordinateur Macintosh.
- Figure 20. Logiciel *Scope 4 2005* sur ordinateur *Macintosh*.
- Figure 21. *Magstim Mono Pulse* (en haut) et *Magstim Bistim* (en bas).
- Figure 22. Lunettes de neuronavigation avec marqueurs détectables par le *Polaris*.
- Figure 23. Ordinateur Macintosh projetant le logiciel *Brainsight* version 2.2.12, source : *Rogue Research Inc*, Montréal, Canada.
- Figure 24. Caméra *Polaris* avec senseur optique de positionnement.
- Figure 25. Préamplificateur *CED 1902 QUAD-System Cambridge Electronic Design Limited*, Cambridge, Angleterre.

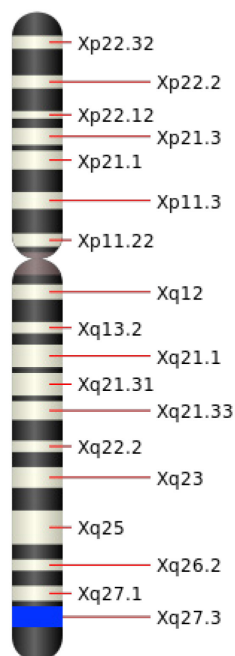
# INTRODUCTION

## 1.1 Le syndrome du X-Fragile

Décrit cliniquement pour la première fois en 1943 par Martin et Bell, le syndrome du X-Fragile (SXF) est une maladie orpheline qui affecte 1 homme sur 4 000 et 1 femme sur 8 000 (Willesden et Oostra, 2000 ; Crowford *et al.*, 2001). Le SXF est la première cause héréditaire de déficience intellectuelle (DI) et la première cause monogénique héréditaire du trouble du spectre autistique (TSA) (Mazzocco et Ross, 2017). Le SXF est associé une variété de problèmes cognitifs, émotionnels et d'apprentissage, s'échelonnant le long d'un continuum de sévérité et s'exprimant sous plusieurs formes : prémutations, mutation complète avec ou sans méthylation, profil mosaïque, mutation ponctuelle, délétion partielle ou totale, etc. (Chitayat et Wyatt, 2008). Le nom de la maladie est attribuable au fait que la mutation génétique impliquée se situe sur le chromosome X et, que lors de la représentation visuelle des chromosomes par caryotype, le site atteint semble *fragilisé*, tel que noté par Lubs en 1969.

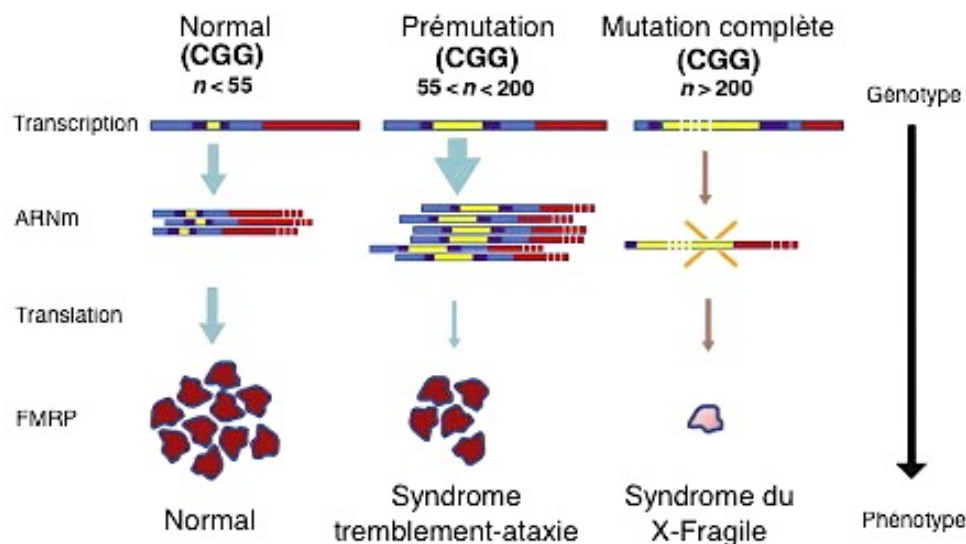
### 1.1.1 La biologie moléculaire du SXF

En 1991, le laboratoire du Professeur Mandel a décrit le mécanisme moléculaire associé au SXF, montrant que la variation dans le phénotype clinique était reliée à des mutations instables au niveau d'un gène maintenant connu sous l'appellation *fragile X mental retardation 1* (FMR1) situé sur le locus q27.3, soit à l'extrémité télomérique du bras long du chromosome X (Verkerk *et al.*, 1991 ; Yu *et al.*, 1991 ; Vincent *et al.*, Bell *et al.*, 1991) (Figure 1).



**Figure 1. Représentation du chromosome X atteint par le SXF.** La section en bleu identifie la région où se situe la mutation : q27.3 (adaptée de Wang *et al.*, 2015 ; (Wikimedia Commons, CC-by-3.0)).

Cette anomalie dans l'ADN est causée par une expansion anormale de la répétition des trinuécléotides CGG (cytosine, guanine, guanine) dans la région 5' transcrite non codante du gène FMR1 et par une méthylation au-delà de 200 répétitions CGGs des îlots CpG en amont du gène FMR1 (Davidovic *et al.*, 2006 ; Mandel et Biancalana, 2004). Ces altérations empêchent l'expression du gène FMR1, responsable de la production de la protéine *fragile X mental retardation* (FMRP). Dépendamment de la longueur de ces répétitions, l'allèle peut être caractérisé comme étant dans la catégorie *normale* (de 6 à 54 répétitions), *avec une prémutation* (de 55 à 200 répétitions), ou *avec une mutation complète* (plus de 200 répétitions), qui s'accompagne alors d'une hyperméthylation de ces régions (Hagerman et Hagerman, 2013). Conséquemment, plus le nombre de répétitions de CGG augmente, moins il y a production de FMRP (Figure 2).



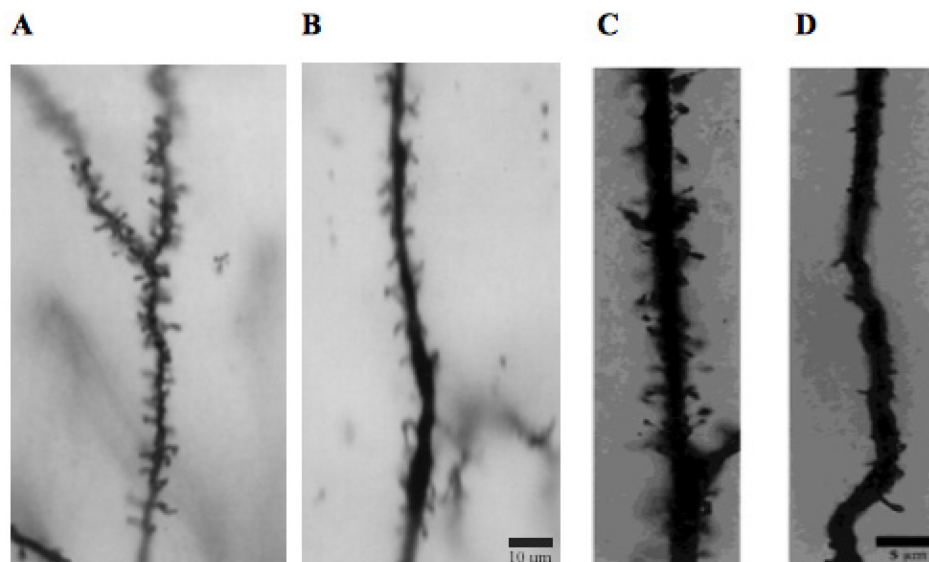
**Figure 2. Représentation du profil d'un allèle normal, prémuté ou ayant une mutation complète, en lien avec la production de FMRP et du profil clinique associé (adaptée de Randi *et al.* 2009).**

#### **1.1.1.1 Le rôle de la FMRP dans la neurophysiopathologie du SXF**

La FMRP, dont l'absence est responsable du SXF, est exprimée dans tous les tissus, mais de manière prépondérante dans les testicules et dans le cerveau (Khandjian *et al.*, 1995 ; Bardoni *et al.*, 2006). D'ailleurs, chez la personne atteinte du SXF, le niveau de FMRP est directement lié au degré de fonctionnement cognitif (Tassone *et al.*, 2000), suggérant un rôle de la protéine dans le fonctionnement neuronal.

La FMRP est une protéine capable de circuler du noyau vers le cytoplasme, suggérant ainsi son rôle de liaison et de transport de l'acide ribonucléique messenger (ARNm) (Bardoni *et al.*, 2001). Certaines études montrent notamment que la FMRP s'associe à l'ARNm dans les polyribosomes actifs (Corbin *et al.*, 1997). Une fois associée à l'ARNm, les messagers ribonucléoprotéines (RNPM) sont formés et transportés au cytoplasme où ils seront traduits (Khandjian *et al.*, 2004). Elle aurait donc également un rôle déterminant dans la traduction à l'étape de la transcription (Mazroui *et al.*, 2002). Comme la FMRP est une protéine de liaison qui permet de reconnaître les éléments et structures de séquences à définir pour la transcription (Darnell *et al.*, 2001 ; 2011 ; Ascano *et al.*, 2012), en l'absence de celle-ci, la transcription est interrompue (Pieretti *et al.*, 1991).

Au niveau cérébral, la FMRP a un rôle déterminant sur plusieurs aspects. Son rôle principal est de réguler négativement la translation des protéines aux synapses, dans une liaison de 4 % à 8 % de tous les ARNm du cerveau. Cette régulation est cruciale pour les récepteurs glutamatergiques (mGluRs 1 à 5), puisqu'elle mène à un phénomène de dépression à long terme (DLT) exagéré en son absence (Bhakar *et al.*, 2012 ; Brown *et al.*, 2001 ; Bear *et al.*, 2004). D'autre part, la FMRP permet la régulation des voies de signalisation dendritiques et le développement neuronal par le transport de l'ARNm aux dendrites qui à ce niveau, participent à la codification des protéines impliquées dans la formation de dendrites et la synaptogénèse (Bardoni, Mandel et Fisch, 2000 ; Irwin *et al.*, 2001 ; Khandjian, 2004 ; Kao *et al.*, 2010 ; Saldarriaga *et al.*, 2014). En effet, tant dans les autopsies réalisées chez le cerveau d'individus atteints du SXF que chez la souris *KO FMR1*, l'absence de FMRP est associée à des changements morphologiques au niveau post-synaptique : les épines dendritiques sont anormalement longues, plus denses et immatures, causant ainsi des altérations fonctionnelles, notamment au niveau de la plasticité synaptique (Figure 3) (Comery *et al.* 1997 ; Irwin *et al.*, 2001 ; Castets *et al.*, 2005 ; Galvez et Greenough, 2005). Ces altérations seraient directement responsables des troubles cognitifs rencontrés chez les personnes atteintes du SXF (Khandjian, 2004 ; Kaufmann et Moser, 2000). En effet, l'efficacité déficiente de ce processus normal de développement cérébral met en relief le rôle crucial de la FMRP dans les étapes de maturation synaptique, notamment par sa fonction de répresseur dans la synthèse des protéines au niveau des dendrites. C'est d'ailleurs cette désorganisation tant au niveau fonctionnel qu'anatomique et le superflu d'arborescence dendritique post-synaptique qui résulterait, entre autres, en une hyperexcitabilité neuronale (John, 2001).



**Figure 3. La morphologie des épines dendritiques chez la souris (A et B) et du cortex temporal et visuel chez l'humain (C et D).** Les épines dendritiques sont plus denses, longues et immatures chez la souris *KO FMR1* (A) et chez l'individu atteint du SXF (C) comparativement à une souris *wild-type* (B) et à un individu sain (D) (Comery *et al.*, 1997 ; Irwin *et al.*, 2001).

La FMRP module également la fonction des microacides ribonucléiques (miARN), des ARN non codés qui facilitent la régulation post-synaptique de l'expression des gènes. Impliqué dans plusieurs structures, le miARN agit sur différents types de tissus, dont le tissu ovarien et le cerveau (Ascano *et al.*, 2012). Plus précisément, la FMRP est impliquée dans l'interaction avec les miARNs dans la régulation de la translation des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (nNMDA) au niveau des synapses (Edbauer *et al.*, 2010).

L'interaction entre la plasticité neuronale et la FMRP est également un sujet d'étude depuis longtemps (Bear, Cooper et Ebner, 1987). En effet, chez l'individu en santé, la FMRP jouerait un rôle inhibiteur de la traduction d'ARNm, et entraînerait l'activation de différentes voies de signalisation (PI3K et ERK : voie commune de MEK, GSK3 $\beta$ ) lors de la stimulation des récepteurs glutamatergiques métabotropiques de type 1 (mGluR1 et mGluR5). Le récepteur mGluR5 initie la majorité des synthèses de protéine réagissant à une stimulation synaptique neuronale (Bear, Huber et Warren, 2004). L'activation des voies PI3K et ERK (*extracellular signal-regulated kinases*) entraînerait une

déphosphorylation de FMRP, l'empêchant d'inhiber et permettant ainsi la traduction de l'ARNm dans les protéines de transmission ou de morphologie synaptique (Pfeiffer et Huber, 2009). Conséquemment, dans le SXF, dû à la perte du signal rythmique de la synthèse des protéines engendrée suite à l'activation des récepteurs mGluR5, l'altération de la FMRP mène une activation constante de la traduction d'ARNm. Il y a donc une absence de modulation des processus de DLT tributaires des récepteurs mGluR5, lesquels régulent normalement la synthèse protéique et la plasticité synaptique (Cooke et Bliss, 2006). Ces déficits engendrent ainsi des structures synaptiques aberrantes tant au niveau structurel que fonctionnel (Berry-Kravis, Knox et Hervey, 2011).

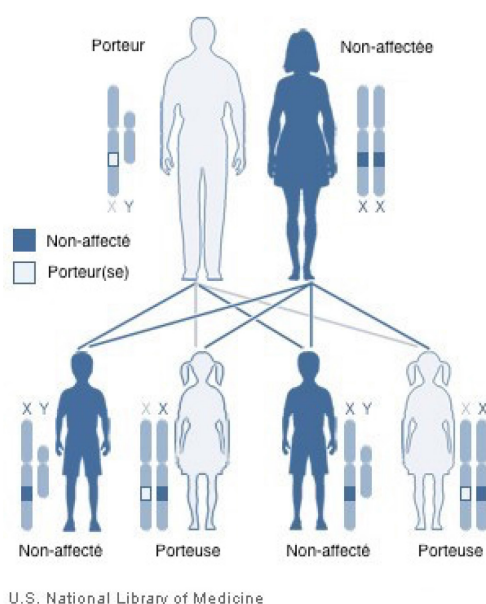
### **1.1.2 La délétion partielle ou totale et la mutation ponctuelle du gène FMR1**

D'autres mécanismes génétiques peuvent engendrer le SXF, comme la délétion partielle ou totale du gène FMR1. Plusieurs cas répertoriés de délétions de ce gène ont démontré qu'il est possible d'avoir le phénotype du SXF sans l'expansion du CGG (Gedeon *et al.*, 1992 ; Wohrle *et al.*, 1992 ; Tarleton *et al.*, 1993 ; Hirst *et al.*, 1995 ; Wolff *et al.*, 1997 ; Hammond *et al.*, 1997 ; Garcia Arocena *et al.*, 2000). Près de 71 cas de délétions ont été répertoriés dans la littérature (Coffee *et al.*, 2008), ce nombre ayant potentiellement augmenté depuis les années. La mutation ponctuelle est également une autre forme possible d'altérations pouvant causer le SXF (Lugenbeel *et al.*, 1995 ; Wang *et al.*, 1997). Tout comme dans le cas de la mutation classique, ces altérations empêchent la synthèse de FMRP, ou en produisent, mais sous une forme inopérante, ce qui les entraîne le phénotype typique du SXF. C'est d'ailleurs, entre autres, grâce à ces cas de mutation atypique ayant le phénotype du SXF que l'implication du gène FMR1 dans ce syndrome s'est vue confirmée (De Boulle *et al.*, 1993).

### **1.1.3 Le mode de transmission**

Quand l'homme est porteur de la prémutation (1 homme sur 800), il ne peut la transmettre qu'à sa ou ses filles (les garçons héritant du chromosome-Y) ; celles-ci deviennent alors inévitablement porteuses du gène (Figure 4) (Sherman *et al.*, 2005). La prémutation demeure relativement stable lors d'une transmission par le père. L'expansion ou la contraction de la longueur de la prémutation demeurent néanmoins possibles, sans pour

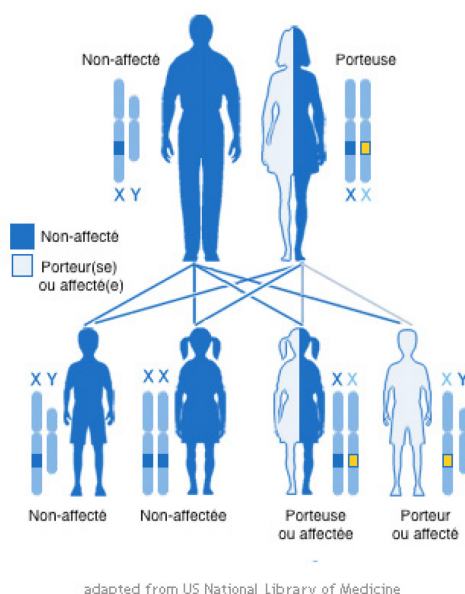
autant atteindre la mutation complète ou l'extinction définitive du gène muté. Des études ont révélé que les hommes avec une mutation complète dans leurs tissus somatiques (et donc avec le SXF), ne présentent que des prémutations au niveau de leurs gamètes, rendant donc impossible la transmission de la mutation complète (Firth et Hurst, 2005).



**Figure 4. Mode de transmission paternelle de la prémutation** (Wikimedia Commons, CC-by-3.0)

Dans l'éventualité où c'est la femme qui est porteuse de la prémutation sur un seul de ses deux chromosomes X (1 femme sur 260), elle a 50 % de chance de transmettre le chromosome atteint à chacun de ses enfants ; ceux-ci seront alors soit porteurs de la prémutation ou ayant la mutation complète (Figure 5) (Sherman *et al.*, 2005). En effet, la transmission de la prémutation par la mère augmente les risques d'une mutation complète chez ses descendants (Nolin *et al.*, 2015). L'expansion des trinucléotides CGG ne se produit pas systématiquement pour chaque transmission de gène chez les mères porteuses de la prémutation, mais les répétitions des trinucléotides ont tendance à s'amplifier au fil des générations, ce qui augmente la gravité du SXF en fragilisant davantage le gène.





**Figure 5. Mode de transmission de la prémutation maternelle** (Wikimedia Commons, CC-by-3.0)

Des chercheurs ont étudié la stabilité intergénérationnelle des familles avec et sans histoire du SXF en tentant d'émettre les déterminants des longueurs de répétitions (Fu *et al.*, 1991 ; Snow *et al.*, 1993). Ce n'est qu'en 2003 qu'une étude de Nolin et ses collègues a répertorié le risque associé à l'expansion d'une prémutation maternelle vers une mutation complète chez environ 1 500 femmes (Tableau 1). Le risque le plus bas (3,7 %) d'une mutation complète est associé à une prémutation maternelle entre 55 et 59 répétitions CGGs, mais n'a été répertorié que chez deux femmes parmi l'étude. Pour un risque éminent de 100 % de chances d'une expansion vers la mutation complète, la mère doit avoir une prémutation de plus de 140 répétitions CGGs (Nolin *et al.*, 2003).

Nombre de répétitions CGGs de la prémutation maternelle	Risque d'expansion à > 200 répétitions CGGs (%)
55 – 59	3,7
60 – 69	5,3
70 – 79	31,1
80 – 89	57,8
90 – 99	80,1
100 – 139	> 94
> 140	100

**Tableau 1. Risque associé à l'expansion d'une prémutation maternelle vers une mutation complète** (Nolin *et al.*, 2003).

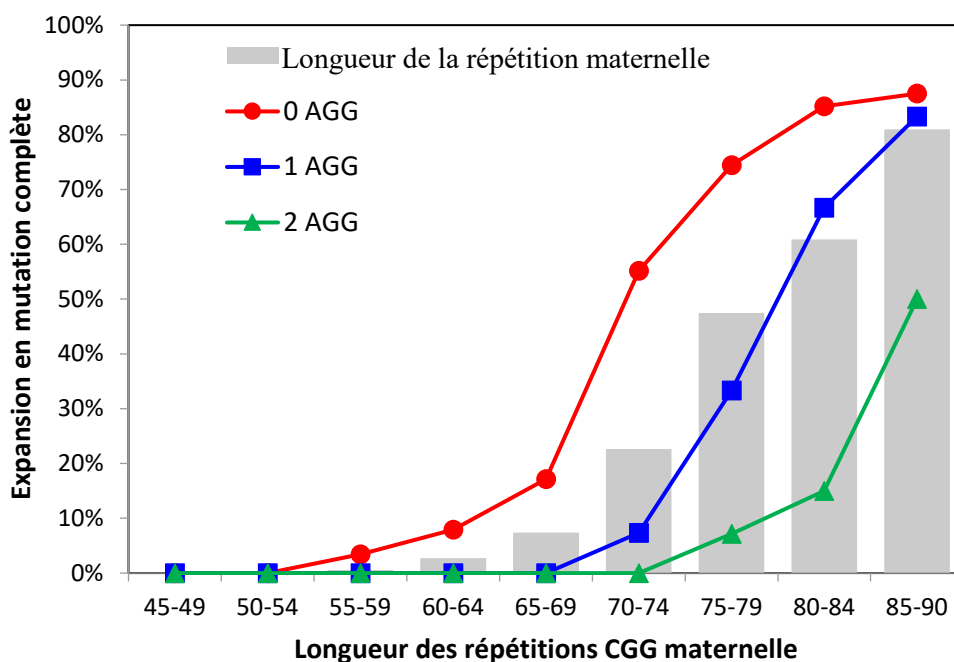
Ce même chercheur et ses collègues ont par la suite étudié les familles avec une histoire génétique du SXF. En étudiant 1112 femmes de façon prénatale, ils ont relevé que les mères avec 70 à 79 répétitions et ayant une histoire familiale du SXF ont 54 % de risque que leur allèle s'étire vers une mutation complète, comparé à 11 % pour celles sans histoire (Nolin *et al.*, 2011). Le risque d'une transmission d'une mutation complète augmente donc considérable lorsqu'il y a antécédents familiaux du SXF.

Finalement, une femme porteuse de la prémutation peut l'avoir héritée de sa mère ou de son père, mais une mutation complète ne peut provenir que d'une transmission maternelle. Les prémutations peuvent être transmises de manière « silencieuse » dans les générations, c'est-à-dire sans manifestation évidente, mais les risques de développer certains troubles spécifiques associés à la prémutation demeurent toutefois présents (Mazzocco et Ross, 2007).

#### ***1.1.3.1 Le rôle des séquences d'interruption AGG***

C'est en 1994 que la première description des séquences d'interruption AGG (adénine, guanine, guanine) a été rapportée (Eichler *et al.*, 1994). Normalement, ces trinuécléotides s'expriment à tous les 9 ou 10 répétitions CGGs sur la fin de la région 5' à la hauteur du 10<sup>e</sup>, 11<sup>e</sup>, 20<sup>e</sup> ou 21<sup>e</sup> trinuécléotide de la répétition (ex. : 10 CGGs, 1 AGG, 10 CGGs, 1 AGG, 10 CGGs). Le nombre d'interruptions AGG chez 95 % des individus sains est d'environ une ou deux (Falik-Zaccai *et al.*, 1997). Les interruptions AGG agissent comme des stabilisateurs du gène FMR1. En contraste, les études sur le SXF ont démontré que certains individus avaient perdu une de ces interruptions dans la fin de la région 5', rendant ainsi la longueur inter-interruption de la fin de la région 3' beaucoup plus longue et donc moins stable (ex. 10 CGGs, 1 AGG, 20 CGGs, 1 AGG, 10 CGGs, 1 AGG, 30 CGGs). Ces découvertes ont amené des questionnements quant à l'influence du nombre d'AGG sur la stabilité du gène (Fu *et al.*, 1991 ; Snow *et al.*, 1993). C'est Eichler et ses collègues (1994) qui ont démontré pour la première fois que la présence des interruptions AGG réduisait le risque d'expansion de la mutation lors de la transmission du parent à l'enfant. Ses travaux ont aussi permis l'identification d'un *seuil d'instabilité* présent lors d'une structure ininterrompue de 34 à 38 répétitions CGGs (Eichler *et al.*, 1994).

Jusqu'à récemment, il était difficile de comprendre pourquoi certaines prémutations courtes étaient transmises en mutation complète tandis que d'autres prémutations beaucoup plus longues étaient transmises de manière stable (Gary *et al.*, 2014). Conséquemment, une quatrième catégorie a été ajoutée pour classer le nombre de répétitions CGGs, soit la *zone grise* ou la *catégorie intermédiaire* (45 – 54 CGG) (Hagerman et Hagerman, 2013). Dans cet engouement vers la clarification de la variabilité de cette quatrième catégorie, une étude de Nolin et ses collègues (2015) a été réalisée sur 918 transmissions de prémutations maternelles avec des allèles de 45 à 90 répétitions. Un tableau récapitulatif des résultats exposant le nombre d'expansions vers une mutation complète en fonction du nombre de répétitions des prémutations et du nombre d'interruptions AGG démontre que les mères ayant une prémutation sans AGG sont les plus à risque (53 % ; 90/168) d'une expansion vers une mutation complète lors de la transmission, suivi de celle n'ayant qu'un AGG (43 % ; 72/90) (Tableau 2) Nolin *et al.*, 2013 ; Yrigollen *et al.*, 2012). Ces chercheurs, appuyés par d'autres travaux, soutiennent aussi que plus la séquence de répétitions CGGs est longue, plus la fréquence de séquences ininterrompues augmente, augmentant de ce fait l'instabilité du gène (Nolin *et al.*, 2015 ; Kunst et Warren, 1994 ; Zhong *et al.*, 1996).



**Tableau 2. Pourcentage d'une transmission maternelle vers une mutation complète en fonction de la longueur des répétitions CGG maternelle (barres grises) et du nombre d'interruptions AGG (traits colorés).** Tableau adapté de Nolin *et al.*, 2015.

La compréhension de l'implication des interruptions AGG a permis de clarifier les ambiguïtés dans la stabilité de la transmission du gène et de mieux orienter les familles à risque d'expansion complète. Bien que les interruptions des AGGs et la longueur des répétitions CGGs ont un rôle crucial dans la transmission du gène FMR1, d'autres facteurs comme l'histoire familiale du syndrome ou les variations alléliques dans la réplication de l'ADN doivent également être considérés comme étant susceptibles d'avoir un impact sur l'évolution du syndrome (Nolin *et al.*, 2010).

#### 1.1.4 Le diagnostic moléculaire du SXF

Encore aujourd'hui, le diagnostic chez le garçon est souvent tardif et chez la fille, difficile à identifier étant donné la subtilité des symptômes chez la majorité. Bien qu'il ne puisse prédire le développement cognitif ou du comportement, le diagnostic permet d'éveiller la vigilance face à certaines difficultés qui peuvent être prises en charge par des professionnels. Étant donné la variabilité, la subtilité, ou même quelques fois l'absence des caractéristiques morphologiques associées au SXF, le diagnostic doit être fait par un

dépistage moléculaire (Hagerman, 2011). Le dépistage est recommandé lorsqu'il y a un retard de développement, une DI ou des traits propres au trouble du spectre autistique. Il est également suggéré lorsque l'historique familial fait état de SXF (Sherman *et al.*, 2005).

Initialement, le diagnostic reposait sur certains signes cliniques et à la présence d'une région fragilisée sur le long bras du chromosome X, suite au caryotype (Sutherland, 1977). Ce n'est qu'en 1984 que Sherman et ses collègues ont découvert que ces sites fragiles n'étaient apparents que dans 5 à 50 % des cas (Sherman *et al.*, 1984 ; Sutherland, 1977). La présence visible de ces sites n'est donc pas un critère de diagnostic fiable. Il n'existe aucun signe échographique permettant de déceler la présence du SXF chez le fœtus. Pour les familles à risque, un diagnostic anténatal est proposé par l'utilisation de la technique du *Polymerase Chain Reaction* (PCR). Le PCR est communément utilisé pour analyser une variété de mutation génétique chez l'humain (Erich et Arnheim, 1992). Le PCR permet de déceler la présence des petites expansions et la taille des allèles normaux du gène FMR1. Cette technique est avantageuse puisqu'elle est peu coûteuse, précise et ne nécessite qu'une petite quantité d'ADN (Sherman *et al.*, 2005). Toutefois, le PCR ne permet pas de détecter la présence d'une méthylation et son efficacité diminue en fonction de la longueur de la mutation. En d'autres mots, plus les mutations sont longues, plus elles sont difficiles à déceler. Conséquemment, le PCR est utilisé en complément avec le *Southern Blot*, une méthode traditionnellement proposée pour le dépistage anténatal, mais de moins en moins utilisée parce qu'elle est coûteuse et lente. Cette technique permet d'évaluer la longueur des trinuécléotides CGG et la présence ou non d'une méthylation.

Ces deux techniques nécessitent le prélèvement du futur placenta (choriocentèse) ou du liquide amniotique (amniocentèse) (Firth et Hurst, 2005). La choriocentèse prélève les villosités choriales ou réalise une biopsie du trophoblaste (tissu placentaire). Il peut être effectué tôt dans la grossesse (entre la 10<sup>e</sup> et la 12<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée). L'amniocentèse récolte les cellules contenues dans le liquide amniotique, un peu plus tard dans la grossesse (autour de la 16<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée) et nécessite le prélèvement à travers la paroi abdominale.

Comme aucune association n'a été démontrée entre le phénotype du SXF et le nombre de répétitions CGGs, l'approche protéique, c'est-à-dire l'investigation du niveau d'expression de la FMRP, bien qu'elle ne soit pas utilisée en clinique, pourrait s'avérer un outil utile pour prédire le degré de sévérité des symptômes cliniques et même potentiellement de diagnostiquer le syndrome (Merensein *et al.*, 1996). Plusieurs techniques d'immunocytochimie par un frottis sanguin ou par *Western blot* sont disponibles pour détecter le niveau de FMRP dans le sang et les cheveux (Tuncbilek *et al.*, 2000 ; Willemsen *et al.*, 1999 ; Lambiris *et al.*, 1999 ; Kaufmann *et al.*, 1999 ; Iwahashi *et al.*, 2009)

## **1.2 Les manifestations cliniques du SXF**

La sévérité du phénotype clinique du SXF est variable d'un individu à l'autre, particulièrement chez les filles, et même au sein d'une même famille. Une des premières manifestations du syndrome est souvent un retard dans le développement de l'enfant, notamment dans l'aspect langagier ou un retard moteur, dû à une hypotonie (Firth et Hurst, 2005). Les troubles associés au langage se caractérisent par des difficultés de prononciation, de l'écholalie, des interjections, des répétitions de sons ou de mots, un rythme précipité de la prise de parole et une difficulté plus marquée dans l'expression du langage que dans la compréhension (Firth et Hurst, 2005). Ces manifestations cliniques qui se présentent durant l'enfance tendent à perdurer, de sorte que l'ampleur des difficultés semble exacerbée avec la maturation. D'autre part, le SXF n'a pas d'impact sur l'espérance de vie de l'individu atteint et les études ont démontré que ces individus sont fertiles et capables de se reproduire (Rousseau *et al.*, 1994).

### **1.2.1 Le phénotype physique**

Il existe une grande variabilité dans le phénotype physique du SXF et les signes peuvent parfois être subtils. Les signes plus distinctifs chez les individus ayant une mutation complète sont la présence de larges oreilles, d'un front élargi, d'une hyperlaxité ligamentaire, de macroorchidisme, d'un visage allongé, des malpositions dentaires, ainsi qu'une voûte de palais arquée, ces caractéristiques variant selon l'âge et le sexe de l'individu affecté (Tableau 3 X) (Merenstein *et al.*, 1996 ; Firth et Hurst, 2005). Bien qu'il puisse fournir des indices quant à la présence de la maladie, le diagnostic du SXF ne peut

en aucun cas être basé uniquement sur le phénotype physique puisqu'il est inconstant et parfois subtil.

Manifestations physiques	Hommes (%)	Femmes (%)
Larges oreilles	66	30
Mains hyperlaxes	49	30
Hyperlaxité ligamentaire	60	26
Macroorchidisme*	92	--
Visage allongé	80	59
Palais arqué	63	81

**Tableau 3. Les manifestations physiques associées au SXF (%)** (Merenstein *et al.*, 1996 ; Hagerman et Hagerman, 2002). \*Le macroorchidisme peut ne pas être observé lors du diagnostic précoce puisqu'il se manifeste qu'en post-puberté.

### 1.2.2 Les manifestations comportementales, psychiatriques et neurologiques

Le SXF s'accompagne d'altérations comportementales importantes, dont certaines se rapprochent de la symptomatologie du TSA, notamment des difficultés dans les interactions sociales (gêne et anxiété sociale, aversion du regard, agressivité), au plan moteur (maniérismes, hyperexcitation motrice, sautilllements, balancement du corps), en plus d'atypies sensorielles (ex. hypersensibilité au bruit) et de rigidité cognitive (résistance aux changements, fixation sur un sujet ou activité particulière) (Tableau 4) (Hagerman *et al.*, 1991 ; Hagerman *et al.*, 1996 ; Maes *et al.*, 2000). Paradoxalement, la plupart des enfants avec un SXF sont affectueux et portent un intérêt pour les relations sociales, mais présentent des difficultés marquées dans les interactions et tendent à être anxieux en groupes (Firth et Hurst, 2005). Bien que plusieurs traits propres au TSA sont habituellement présents chez une personne avec le SXF, entre 18 et 36 % rencontrent les critères formels de diagnostics pour ce trouble (Kaufmann *et al.*, 2004 ; Clifford *et al.*, 2007). La présence concomitante d'un TSA est généralement associée à une symptomatologie plus sévère, notamment au plan langagier, relationnel et intellectuel. Cependant, une étude a toutefois démontré que le niveau de FMRP ne corrélait pas avec la présence de TSA (Bailey *et al.* 2001).

D'autres problèmes comportementaux et psychiatriques sont également perçus chez les personnes atteintes du SXF après la survenue de la puberté, comme la logorrhée, l'hyperactivité, les colères violentes, les attaques de panique, l'agressivité, les troubles anxieux, les troubles d'attention, ces caractéristiques variant avec l'âge et le sexe (Merenstein *et al.*, 1996). Bien que les adultes avec le SXF démontrent de bonnes habiletés de la vie quotidienne compte tenu de leur niveau de communication et de socialisation, il est cependant très rare qu'ils arrivent à être pleinement autonomes, particulièrement chez les hommes atteints (Firth et Hurst, 2005).

Manifestations comportementales	Hommes (%)	Femmes (%)
Aversion du regard	98	96
Gêne et anxiété sociale	61	96
Auto-agressivité	64	22
Logorrhée	100	100
Hyperactivité	64	19
Troubles anxieux	79	81
Agressivité	55	15
Colères violentes	42	4
Battement des mains	81	26
Attaques de panique	39	33

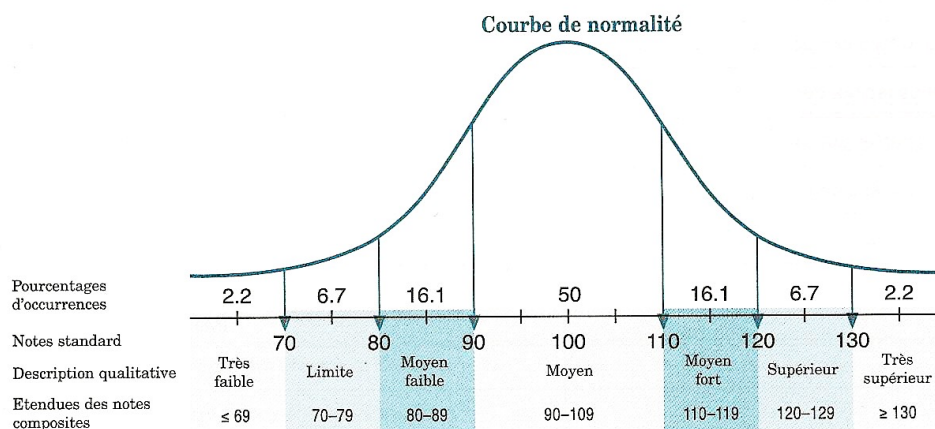
**Tableau 4. Manifestations comportementales associées au SXF (%).** (Hagerman *et al.*, 1991 ; Hagerman *et al.*, 1996 ; Maes *et al.*, 2000)

### 1.2.3 Les manifestations cognitives et les fonctions exécutives du SXF

Ce qui caractérise le plus le SXF, spécialement chez les hommes, est la DI et ses comportements associés. Le SXF est l'étiologie la plus fréquente parmi les causes monogéniques héréditaires connues de la DI, représentant 2 à 5 % de la population ayant une DI (Arrieta *et al.*, 1999 ; De Vries *et al.*, 1997 ; Rauch *et al.*, 2006). Le SXF est habituellement associé à une DI allant de modérée à sévère. Plus précisément, 70 % des hommes atteints auront une DI modérée à sévère, 20 % de faible à limite et seulement 10 % n'auront pas de DI. Chez les femmes, le portrait cognitif diffère : 23 % auront une DI modérée à sévère, 44 % de faible à limite et 33 % n'auront pas de DI (Chonchaiya *et al.*, 2009 ; Hagerman et Hagerman, 2002). La gravité de l'atteinte cognitive chez l'homme est majoritairement plus importante que chez la femme, comme dans plusieurs maladies



reliées aux chromosomes sexuels. La moyenne de QI des hommes avec une mutation complète est de 41, pour les hommes avec une mutation mosaïque de 60 et pour les hommes avec une mutation complète avec plus de 50 % de leurs cellules sans méthylation, leur moyenne de QI est à 88 (Figure 6) (Firth et Hurst, 2005 ; Merenstein *et al.*, 1996). Finalement, plus la quantité de FMRP diminue, plus l'atteinte cognitive est sévère (Tassone *et al.*, 1999).



**Figure 6. Courbe de normalité des tests de Wechsler.**

#### **1.2.4 Les manifestations du SXF chez la femme**

Les femmes avec une mutation complète démontrent une forme plus légère du SXF que les hommes puisqu'étant porteuse de deux chromosomes X, celui non affecté continue de produire de la FMRP. L'inactivation aléatoire des chromosomes X dans l'ensemble des cellules justifie qu'environ 50 % des cellules auront de la FMRP (Reiss *et al.*, 1995). Ce profil d'expression, comparable à une condition mosaïque, entraîne des altérations généralement moins importantes chez les femmes ; ainsi, environ la moitié d'entre elles ne présenteront aucune manifestation notable du syndrome, ce qui rend le diagnostic plus difficile (Kolehmainen et Karant, 1994 ; Hagerman, 2011). Pour les autres, les troubles de comportement et relationnels sont caractérisés par une timidité, des difficultés sociales et de l'anxiété. Même les femmes ayant un QI normal présentent des problèmes d'apprentissage et des difficultés émotionnelles. Globalement, les habiletés verbales

semblent être meilleures que les compétences en arithmétiques et dans le domaine visuospatial (Firth et Hurst, 2005).

### **1.2.5 Les manifestations chez les porteurs de la prémutation**

Pour un individu porteur de la prémutation, les altérations cliniques sont nettement moins sévères que lors d'une mutation complète, puisque la FMRP est présente en quantité beaucoup plus grande. En effet, contrairement à une mutation complète, la prémutation entraîne une surexpression de l'ARNm, le rendant ainsi toxique (Hagerman et Hagerman, 2013). Ces symptômes seraient reliés à des actions indirectes d'autres gènes interagissant avec FMR1 qui mèneraient à des niveaux plus élevés d'ARN messenger synthétisés. Chez les porteurs de la prémutation, le QI est dans les limites de la normale, mais des problèmes d'apprentissage ou des difficultés émotionnelles sont souvent présents (Tassone *et al.*, 2000 ; Hagerman *et al.*, 1996 ; Brown et Stanfield, 2015). L'individu qui porte la prémutation n'est pas atteint du SXF, mais la condition est associée à un risque d'insuffisance ovarienne précoce chez la femme (20 – 28 %), à l'ataxie cérébelleuse, à des problèmes d'attention et des fonctions exécutives, à des troubles anxieux et à l'atrophie cérébrale chez les hommes plus âgés (Hagerman, 2011 ; Tassone *et al.*, 2000c ; Allingham-Hawkins *et al.*, 1999 ; Hagerman *et al.* 2001 ; Greco, *et al.*, 2002). Près de 75 % des hommes porteurs de la prémutation présenteront un syndrome de tremblement-ataxie à 80 ans, une maladie neurodégénérative rare qui se manifeste par des tremblements intentionnels, des dysfonctions exécutives, de la neuropathie et de l'ataxie (Gonzalez-Usigli *et al.*, 2017).

### **1.2.6 Les manifestations des profils mosaïques**

Autrement que d'être porteur d'une prémutation ou d'une mutation complète, 15 % des hommes diagnostiqués avec le SXF correspondent à un profil dit *mosaïque par expansion*. Comme son appellation l'illustre, ce type de profil est exprimé par une variation de la longueur des répétitions d'une cellule à l'autre. En d'autres mots, une certaine proportion de cellules possède un allèle avec une mutation complète et l'autre proportion des allèles prémutés avec des longueurs de prémutation différentes (Mandel et Biancalana, 2004). Cette forme de mosaïsme est la plus commune. Une seconde forme est associée à un profil

dit *mosaïque par méthylation* qui s'exprime chez un homme ayant une mutation complète, avec méthylation et sans méthylation (Todorov *et al.*, 2009). Somme toute, puisque ce ne sont pas l'ensemble des cellules qui sont uniformément atteintes par les altérations de l'ADN, la gravité des symptômes, dont les caractéristiques morphologiques ou la déficience intellectuelle, est moins sévère (Merenstein *et al.*, 1996 ; Kolehmainen et Karant, 1994). L'atténuation des symptômes de la maladie serait expliquée par la présence de FMRP produite par le fonctionnement ininterrompu d'un allèle fonctionnel. Les femmes peuvent également être mosaïques, avec un phénotype influencé par le mosaïsme (délétion, méthylation ou par expansion) et l'inactivation aléatoire du chromosome X (Kolehmainen et Karant, 1994 ; Fan, *et al.*, 2005). Dans un cas, elles peuvent continuer de sécréter de la FMRP (un chromosome X normal avec un chromosome X ayant une mutation et une méthylation) ou ne plus en produire (un chromosome ayant la mutation et un chromosome ayant une méthylation) (Lessard *et al.*, 2012).

### 1.3 La neurophysiologie du SXF

Les deux catégories de neurotransmetteurs impliquées dans la pathophysiologie du SXF sont les récepteurs excitateurs (AMPA, kaïnate, NMDA et les mGluRs) et les récepteurs inhibiteurs (le GABA<sub>A</sub> et le GABA<sub>B</sub>). Les récepteurs excitateurs réagissent à des neurotransmetteurs (acétylcholine et le glutamate). Les récepteurs inhibiteurs réagissent à un neurotransmetteur spécifique : l'acide gamma amino-butyrique (GABA), l'inhibiteur principal du système nerveux central (SNC). Il a été démontré dans le modèle animal du SXF qu'une des conséquences importantes d'un déficit de FMRP est le déséquilibre entre l'excitation corticale (système glutamatergique) et l'activité des circuits d'inhibition (système GABAergique) (D'Hulst *et al.*, 2006 ; Huber, 2007). La perturbation de l'activité glutamatergique et GABAergique engendre conséquemment une hyperexcitabilité corticale (D'Hulst *et al.*, 2006 ; Bear *et al.*, 2004 ; Gantois *et al.*, 2006 ; El Idrissi *et al.*, 2005). Cette hyperexcitabilité ou ce manque de contribution GABAergique pourraient d'ailleurs être à l'origine de certaines problématiques observées avec le SXF dont l'épilepsie, l'hyperacousie, l'anxiété, l'hypersensibilité aux stimulus sensoriels et l'hyperactivité (Ethridge *et al.*, 2016 ; Lozano *et al.*, 2014 ; Penagarikano *et al.*, 2007). Certains auteurs ont même relevé que les déficits des récepteurs GABAergiques dans le

cerveau étaient associés avec l'anxiété et les comportements autistiques chez la souris *KO FMR1* (*knock out of FMR1*) (Belmonte et Bourgeron, 2006 ; Moy et Nadler, 2008).

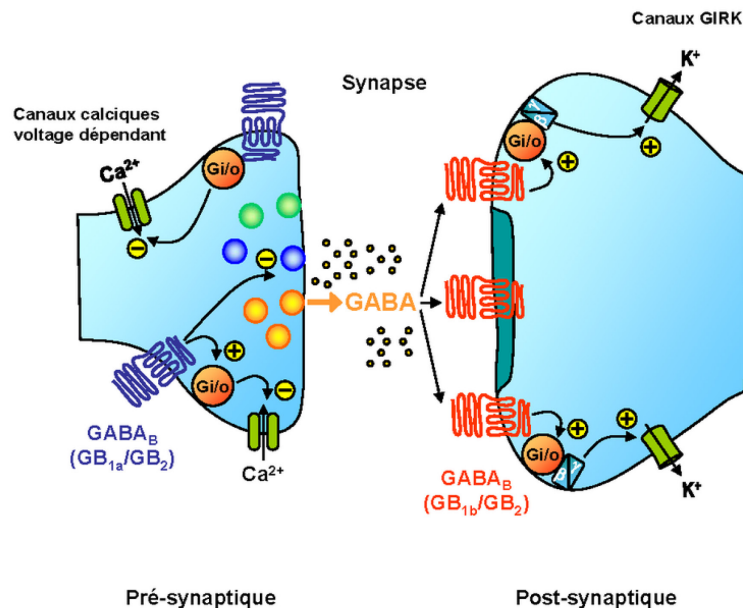
### 1.3.1 Les récepteurs GABA<sub>A</sub>

Ces récepteurs à canaux ioniques, communément appelés ionotropes, ne s'activent que par la fixation des neurotransmetteurs GABA. Les GABA<sub>A</sub> sont des récepteurs post-synaptiques qui réduisent le niveau de stimulation neuronale par une hyperpolarisation de la cellule, quand le flux d'ions de chlorure traverse la membrane. La FMRP cible essentiellement 8 sous-unités de récepteurs GABA<sub>A</sub> :  $\alpha 1$ ,  $\alpha 3$ ,  $\alpha 4$ ,  $\beta 1$ ,  $\beta 2$ ,  $\gamma 1$ ,  $\gamma 2$ , et  $\delta$ . Les études montrent que ces récepteurs sont impliqués dans le SXF, puisque chez la souris et la drosophile *KO-FMR1*, ces sous-unités étaient réduites en nombre (D'Hulst, 2006 ; Curia *et al.*, 2009). D'autres études ont démontré qu'il y avait une diminution globale de l'apport GABAergique dans plusieurs régions du cerveau et que la synthèse du GABA était diminuée, illustrant ainsi l'impact de l'absence de FMRP sur l'activité GABAergique (Curia *et al.*, 2009 ; Liu *et al.*, 2013 ; Lozano *et al.*, 2014). Une étude de D'Hulst et ses collègues a aussi démontré que non seulement les sous-unités des GABA<sub>A</sub> sont réduites, mais que l'expression de plusieurs enzymes impliquées dans le métabolisme du GABA sont aussi altérées (D'Hulst *et al.*, 2009). Les mécanismes responsables des altérations des récepteurs GABA<sub>A</sub> n'ont cependant pas encore été élucidés (D'Hulst, 2007). Toutefois, il a été démontré que la FMRP avait un lien direct dans le transport et la translation des ARNm des sous-unités des récepteurs GABA<sub>A</sub> (Miyashiro *et al.*, 2003).

### 1.3.2 Les récepteurs GABA<sub>B</sub>

Les récepteurs ont un rôle essentiel dans la transmission synaptique du cerveau et dans la modulation de l'excitabilité membranaire (Padgett et Slesinger, 2010). Le récepteur métabotrope GABA<sub>B</sub> est composé de deux sous-unités soit le GABA<sub>B1</sub> (GB1) et le GABA<sub>B2</sub> (GB2), présent sous forme de dimères. Le GB1 se divise également en deux isoformes qui se répartissent dans toutes les terminaisons nerveuses et dans le SNC : le GB1a et le GB1b. Le GB1a se situe au niveau pré-synaptique, alors que le GB1b se situe en post-synaptique (Benarroch, 2012 ; Vigot *et al.*, 2006). Le GB2 et le GB1<sub>a</sub> modulent l'ouverture de leurs canaux voltage  $\text{Ca}^{2+}$  et ainsi régulent l'exocytose des

neurotransmetteurs des terminaisons nerveuses grâce au couplage de la protéine G, dont le GABA et autres médiateurs (Padgett et Slesinger, 2010 ; Strock et Diverse-Pierluissi, 2004). L'inhibition pré-synaptique est donc possible grâce à la diminution du  $\text{Ca}^{2+}$  via des protéines Gi/o (sous-unité alpha de la protéine G) couplées aux récepteurs (Mann-Metzer et Yarom, 2002). L'inhibition en post-synaptique de GB2 et le GB1B se produit via le complexe beta/gamma ( $\text{G}_{\beta\gamma}$ ) qui s'active via la participation des protéines Gi/o, ce qui permet la libération d'ions  $\text{K}^+$  via les canaux GIRK (canaux à courant potassique rectifiant activés par les protéines G ; G-protein activated Inwardly Rectifying  $\text{K}^+$  current), ce qui entraîne une hyperpolarisation membranaire (Figure 7) (Padgett et Slesinger, 2010 ; Luscher *et al.*, 1997). Contrairement aux récepteurs  $\text{GABA}_A$ , l'hyperpolarisation de la cellule produite par les récepteurs  $\text{GABA}_B$  est plus lente à cause de leur action à travers les canaux potassiques (Farrant et Nusser, 2005). Les récepteurs  $\text{GABA}_B$  ont donc un impact sur le ratio inhibition/excitation synaptique.



**Figure 7. Représentation des récepteurs  $\text{GABA}_B$  d'un neurone pré- et post-synaptique.** (Damien, 2007 ; Wikimedia Commons, CC-by-3.0).

La contribution de ces récepteurs à la pathophysiologie du SXF demeure encore controversée. Une étude a démontré chez la souris *KO FMRI* que les récepteurs  $\text{GABA}_B$  pré-synaptiques étaient réduits en termes de nombre, laissant ainsi place à une libération

exagérée du glutamate conduisant à une synthèse non contrôlée des protéines (théorie du mGluR) (Olmos-Serrano *et al.*, 2010). Une autre étude a rapporté qu'une protéine qui régule la signalisation des récepteurs GABA<sub>B</sub> est dérégulée en l'absence de la FMRP (D'Hulst *et al.*, 2009 ; Gatto *et al.*, 2014). Finalement, deux autres auteurs ont démontré qu'il existe des déficits dans l'activité des récepteurs GABA<sub>B</sub> présynaptiques. Plus précisément, ces altérations empêcheraient les récepteurs à réprimer le relâchement du glutamate dans la fente synaptique, mais n'aurait aucun effet sur le relâchement du GABA dans la fente synaptique et donc sur l'hyperpolarisation post-synaptique (Kang, 2017 ; Wahlstrom-Helgren, 2015).

### 1.3.3 Les récepteurs glutamatergiques

Ces récepteurs se distinguent par quatre formes : trois ionotropiques (AMPA, kaïnate et NMDA) un métabotrope (mGluR) qui se divise en 8 sous-catégories formant 3 groupes distincts (groupe I : mGluR1 et 5 ; groupe II : mGluR2 et 3 ; groupe III : mGluR4, 6, 7 et 8) (Gladding *et al.*, 2009). Normalement, l'activation des récepteurs mGluR du groupe I est associée à la synthèse de FMRP (Weiler *et al.*, 1997) qui régule l'activité de la DLT (Huber *et al.*, 2001). La FMRP agit également par rétrocontrôle négatif sur la translation des protéines impliquées dans les récepteurs post-synaptiques AMPA. Son absence et l'activation exagérée du mGluR5 chez le SXF entraîne une augmentation de la traduction des protéines post-synaptiques, ce qui conduit à une implication excessive des récepteurs AMPA et à un affaiblissement graduel de la connexion synaptique (Nosyreva et Huber, 2006 ; Hagerman et Stafstrom, 2009).

Une étude marquante dans l'évolution de la compréhension des récepteurs glutamatergiques chez le SXF est celle de Huber et ses collègues (2002) qui montre que l'absence de FMRP chez la souris *KO FMR1* augmente la DLT dans les neurones hippocampiques (Huber *et al.*, 2002). En sachant que la synthèse de la FMRP est liée à DLT, une attention particulière a été accordée aux récepteurs mGluR5 pour inhiber ce processus. En 2004, une théorie propose que toute la symptomatologie du SXF tant sur le plan psychiatrique que neurologique serait en fait dû à une réponse neuronale exagérée entraînée par la suractivation des mGluR5.

## 1.4 Les pistes de traitement

Les personnes ayant un SXF sont traitées pour les manifestations comportementales et symptomatiques du syndrome (trouble de déficit d'attention et d'hyperactivité (TDAH), anxiété, agressivité, épilepsie, etc.) (Gross *et al.*, 2015), cependant, il n'existe à ce jour aucun traitement disponible pour modifier l'évolution naturelle du SXF. La prise en charge est adaptée aux besoins individuels de l'individu et se caractérise par le déploiement d'une expertise interdisciplinaire, passant par de l'aide en orthophonie, au soutien en podiatrie jusqu'à la psychoéducation. Le pronostic et l'intégration sociale sont alors beaucoup plus positifs et optimaux.

### 1.4.1 Historique des études sur le traitement du SXF

La plupart des essais pré-cliniques menées sur le SXF ont eu lieu sur des souris FMR1 KO. Bien qu'elle ait été validée comme modèle d'étude pour ce syndrome (Bakker *et al.*, 1994), la validité translationnelle des résultats d'études animales sur des recherches avec l'humain demeure un défi important. Néanmoins, les comportements, la pathophysiologie et les limites cognitives témoignent de la ressemblance de ces souris avec les individus atteints de ce syndrome.

#### 1.4.1.1 Les modulateurs des mGluRs

Les travaux de Bear et ses collègues ont amené les chercheurs à porter leur intérêt sur des différentes voies d'intervention pharmacologique ayant un potentiel de modifier l'histoire naturelle de l'évolution du SXF, notamment celui d'un inhibiteur du mGluR5. Suite à ses travaux, un antagoniste de mGluR5, nommé *MPEP*, a démontré dans des études chez la souris KO FMR1 un renversement du phénotype comportemental tel qu'observé par une diminution de l'activité motrice exagérée, des crises audiogènes et de l'impulsivité (Yan *et al.*, 2005 ; Gandhi *et al.*, 2014 ; Thomas *et al.*, 2012 ; Fish *et al.*, 2013). Chez les humains atteints du SXF, une étude en 2009 a utilisé le *Fenobam* (NPL2009), un antagoniste des récepteurs mGluR5 et a démontré une amélioration chez 8 des 12 patients du contact visuel et/ou de l'interaction sociale. Bien qu'aucun effet indésirable n'ait été décelé, l'étude n'est cependant pas parvenue à observer un effet sur l'attention, l'inhibition et le filtrage sensoriel (Berry-Kravis *et al.*, 2009). Pour pallier à la courte durée d'action du *Fenobam*

ou de *MPEP*, un autre antagoniste de mGluR5, soit le *CTEP*, a été testé chez la souris *KO FMR1*, vu sa durée d'action de 18 heures (Lindemann *et al.*, 2011). L'étude animale a démontré une normalisation de l'activité cérébrale et dans les problèmes d'apprentissage. Plus précisément au niveau physiologique, ils ont observé une diminution de la DLT de l'hippocampe, de la synthèse des protéines et des crises épileptiques. Sur l'aspect comportemental, le *CTEP* a eu un effet sur les déficits cognitifs, l'hypersensibilité auditive et sur la morphologie dendritique (Michalon *et al.*, 2012). Chez l'humain, Novartis© a testé un antagoniste mGluR5, le *Mavoglurant* (AFQ056), en comparaison à un placebo chez des adolescents et adultes atteints du SXF lors d'un essai clinique en double-aveugle (Vranesic *et al.*, 2014 ; Jacquemont *et al.*, 2011 ; Berry-Kravis *et al.*, 2016). Parallèlement, Roche© a également testé un antagoniste mGluR5, le *Basimglurant* (R04917523) (Hoffmann-La Roche, 2012). Malheureusement, faute de résultats significatifs à mi-parcours, ces études ont dû être interrompues.

Ces récents échecs chez l'humain, en contraste aux réussites des études précliniques avec ces molécules, ont éveillé des questionnements quant à la validité du modèle de la souris, aux mesures utilisées pour évaluer les réponses au traitement chez l'humain et sur le moment optimal de débiter un traitement chez les individus avec le SXF (Gomez-Mancilla *et al.*, 2014). Xu et ses collègues quant à eux se sont interrogés sur la cible thérapeutique elle-même. En utilisant un antagoniste mGluR1, le *DL-AP3*, et un agoniste dopaminergique, le *SKF81297*, ils furent parmi les premiers à décrire le potentiel de l'utilisation de deux molécules en traitement combiné (Xu *et al.*, 2012).

#### **1.4.1.2 Les modulateurs GABAergiques**

Une étude chez la souris *KO FMR1* utilisant le *Ganaxolone*, un modulateur allostérique positif GABA<sub>A</sub>, a démontré une amélioration dans les comportements répétitifs et persévérants (Braat *et al.*, 2015). En contrepartie, les travaux de Ligsay et ses collègues (2017) ont démontré que le *Ganaxolone* n'avait aucun effet significatif chez les enfants atteints du SXF en comparaison au groupe contrôle. Une autre étude chez le même modèle utilisant deux agonistes GABA<sub>A</sub>, soit le *Dazepam* et l'*Alphaxalone*, ont observé une amélioration de la coordination motrice et une amélioration globale sur les tests de labyrinthe ; ce qui n'est pas étonnant considérant leur effets anxiolytiques (Heulens *et al.*,



2012). Par contre, lors de l'utilisation de la taurine, un autre agoniste et modulateur du GABA<sub>A</sub>, aucun impact n'a été décelé chez la souris *KO FMR1*, ce qui pourrait être relié au fait qu'il n'y avait peut-être suffisamment pas de sites de fixation sur les récepteurs GABA<sub>A</sub> (El Idrissi *et al.*, 2010). Convaincu du potentiel de la cible pharmacologique du GABA<sub>A</sub>, le *Ganaxolone* est présentement testé chez les enfants et adolescents atteints du SXF pour évaluer son innocuité et son efficacité sur les problèmes d'attention et d'anxiété (Marinus Pharmaceuticals ; Lozano *et al.*, 2014). Par contre, jusqu'à présent, le *Ganaxolone* s'est avéré inefficace (Ligsay, 2017).

Certaines études ont orienté leur intérêt sur les récepteurs GABA<sub>B</sub>. Notamment, le *R-baclofen* et le *GS-39783*, deux agonistes GABA<sub>B</sub>, ont été démontrés comme étant capables de réduire les crises épileptiques chez la souris *KO FMR1* (Pacey *et al.*, 2009), de réduire la densité dendritique excessive et la synthèse protéiques (Henderson *et al.*, 2012). C'est ensuite le *Arbaclofen*, un agoniste GABA<sub>B</sub>, qui a été testé sur des humains atteints du SXF. Certaines améliorations au niveau du comportement ont été observées par le questionnaire ABC-C (Liste de comportements aberrants – communauté ; *Aberrant Behavior Checklist-Community*) et la médication a bien été tolérée par les participants (Berry-Kravis *et al.*, 2012). Fort de ces résultats, Seaside Therapeutics, le fournisseur de ces deux agonistes, a entrepris un essai clinique de phase III, mais dû l'interrompre, faute de résultats concluants.

#### **1.4.1.3 Les modulateurs glutamatergiques**

Une étude a testé la *Memantine*, un modulateur glutamatergique et d'autres récepteurs encore en investigation, chez six individus avec le SXF et le TSA, montrant une amélioration globale chez 4 des 6 participants, les deux autres ayant arrêté le traitement en raison de comportements d'irritabilité (Chen *et al.*, 1992 ; Erickson *et al.*, 2009). L'*Acamprosate*, quant à elle, aurait un mécanisme d'action incertain, agissant sur les rNMDA (Berton *et al.*, 1998), comme agoniste du GABA<sub>A</sub> (Mann *et al.*, 2008) et possiblement comme antagoniste sur le mGluR5 (Erickson *et al.*, 2010). Ce traitement pharmacologique a été testé chez 12 patients âgés de 6 à 17 ans atteints du SXF. L'*Acamprosate* a été bien tolérée et une réponse positive au traitement a été observée par l'échelle du CGI (échelle d'impression clinique globale ; *Clinical Global Impressions Scale-Severity*) chez 9 jeunes (Erickson *et al.*, 2013).

#### 1.4.1.4 Autres traitements

La plupart des traitements pharmacologiques ont été testé sur les voies mentionnées plus haut (voir sections 1.4.1.1, 1.4.1.2 et 1.4.1.3). Toutefois, un certain nombre d'hypothèses de travail portent sur des voies ou récepteurs alternatifs. Notamment la *mélatonine* (Romero-Zerbo *et al.*, 2009), l'*alpha-tocopherol* (de Diego-Otero *et al.*, 2009), l'acide ascorbique (de Diego-Otero *et al.*, 2014), le *NNZ-2566* (Deacon *et al.*, 2015), la *Métadoxine* (Manor *et al.*, 2012 ; 2014), l'*Oxytocin* (Kirsch *et al.*, 2005 ; Hall *et al.*, 2012), l'*Epigallonicatechin-3-gallate* (de la Torre et Dierssen, 2012), la *Metformine* (Gantois *et al.*, 2017), etc. D'autres molécules, comme la *Lovastatine* (Li *et al.*, 2005 ; Acosta *et al.*, 2011 ; Caku *et al.*, 2014) et la *Minocycline* (Paribello *et al.*, 2010) ont également été étudié sur la souris *KO FMR1* et chez l'humain atteint du SXF.

#### 1.4.2 La *Lovastatine* et son impact potentiel sur le SXF

La *Lovastatine* est une enzyme ayant un rôle considérable dans la synthèse du cholestérol. Approuvée par la FDA (*United States Food and Drug Administration*) en 2003, elle est utilisée principalement pour le traitement de l'hypercholestérolémie et induit très peu d'effets secondaires (Sandoz-Canada, 2011 ; FDA, 2010). La *Lovastatine* est une statine ayant un potentiel d'effet pléiotrope, spécifiquement pertinent pour ceux atteints du SXF puisqu'elle inhibe l'activation de ERK 1/2 (Mihos et Santana, 2011) et qu'elle corrige l'expression exagérée de DLT induite par l'activation des récepteurs mGluR5 chez la souris *KO FMR1* (Huber *et al.*, 2002). Puisqu'elle est l'une des seules statines qui arrivent à traverser la barrière hématoencéphalique, la *Lovastatine* a donc un potentiel thérapeutique sur le cerveau. Elle est d'ailleurs la seule à avoir démontré des effets sur la cognition chez la souris et l'homme (Li *et al.*, 2005 ; Costa *et al.*, 2002 ; Acosta *et al.*, 2011 ; Caku *et al.*, 2014) et plus récemment, sur plusieurs traits pathophysiologiques de la souris *KO FMRI*, dont la réduction de la production excessive des protéines (Osterweil *et al.*, 2013).

Fait notable, la littérature rapporte que plusieurs statines, dont la *Lovastatine*, arrivent à bloquer les crises épileptiques (Gouveia *et al.*, 2014 ; Chun-Yao *et al.*, 2011) en ayant un effet inhibiteur sur les récepteurs NMDA (Yan *et al.*, 2014). Sachant que ces crises sont

souvent considérées comme étant le reflet d'un déséquilibre entre les neurotransmetteurs excitateurs (glutamatergique) et inhibiteurs (GABAergique) du système nerveux central (Chun-Yao *et al.*, 2011), la *Lovastatine* a donc un potentiel thérapeutique pour corriger l'hyperexcitabilité corticale communément observée dans la population du SXF.

#### ***1.4.2.1 La voie ERK et son impact physiopathologique sur le SXF***

Plusieurs voies de signalisation sont impliquées dans la cascade biochimique reliée à la production de la FMRP si bien que l'impact de l'absence de cette protéine est encore étudié. La voie ERK, ciblée par la *Lovastatine*, est surtout présente dans le SNC et impliquée dans plusieurs formes de plasticité neuronale tant structurelle que fonctionnelle, dont la synthèse des protéines des synapses et la formation de synapses (Mouledous *et al.*, 2007). ERK régule également la croissance, le processus de division et de prolifération cellulaire (Subramaniam *et al.*, 2004). ERK est une protéine kinase, comprenant deux isoformes (ERK1 et ERK2), fait partie de la famille des MAPKs (*mammalian mitogen-activated protein kinase*). La voie ERK est dépendante de l'activation de mGluR5, c'est-à-dire qu'une fois ces récepteurs stimulés, la voie ERK serait également activée. Normalement, après son activation par des neurotransmetteurs, ERK phosphoryle des protéines du cytoplasme et des dendrites dans une quantité suffisante. D'autres part, une étude a démontré qu'ERK est impliqué dans la potentialisation à long terme (English et Sweatt, 1996 ; 1997) et dans la formation de la mémoire, son inhibition entraîne inévitablement des déficits dans ces deux sphères (Brambilla *et al.*, 1997 ; Silva *et al.*, 1997 ; Atkins *et al.*, 1998). Cette voie de signalisation est cruciale pour renforcer la connexion synaptique dans plusieurs processus comportementaux (Davis et Laroche, 2006 ; Girault *et al.*, 2007 ; Santini *et al.*, 2008 ; Samuels *et al.*, 2009).

De récentes études ont démontré que dans le tissu cérébral d'humains atteints du SXF et de la souris *KO FMR1*, la voie ERK est en hyperactivation et que l'hypersensibilité de mGluR5 et de ERK1/2 mène à une synthèse exagérée des protéines dans l'hippocampe de la souris *KO FMR1* (Wang *et al.*, 2012 ; Osterweil *et al.*, 2010). Conséquemment, ces auteurs émis l'hypothèse que l'inhibition de ERK1/2 pourrait renverser le phénotype cognitif de la souris *KO FMR1* en corrigeant l'excès de synthèse de protéines (Osterweil *et al.*, 2010). Ils ont par la suite montré que la *Lovastatine* empêche la synthèse non

contrôlée des protéines de l'hippocampe par l'inhibition de ERK1/2, diminuant par le fait même sa phosphorylation (Osterweil *et al.*, 2013).

### **1.4.3 La *Minocycline* et son impact potentiel sur le SXF**

La *Minocycline* fait partie de la famille des tétracyclines de 2<sup>e</sup> génération. Son utilisation courante sert au traitement de l'acné commune (Yong *et al.*, 2004). En plus d'avoir la capacité de traverser la barrière hématoencéphalique, certains effets pléiotropiques ont été démontrés avec les antibiotiques de cette classe (Golub *et al.*, 1998). La *Minocycline* a pour propriété d'inhiber les métalloprotéinases matricielles (MMP) et de diminuer l'excitabilité neuronale par le blocage des canaux voltage-dépendant Na<sup>+</sup>, ce qui entraîne une diminution du déclenchement du potentiel d'action spontané et la libération conséquente du glutamate (González *et al.*, 2007). D'ailleurs, la *Minocycline* a fait ses preuves comme anticonvulsant pour atténuer l'activité épileptique (Wang *et al.*, 2012 ; Abraham *et al.*, 2012).

De récentes études *in vivo* et *in vitro* effectuées chez la souris *KO FMR1* ont démontré que la *Minocycline*, par le biais de l'inhibition de l'activité de MMP9, arrive non seulement à corriger l'immaturité dendritique au niveau de l'hippocampe, mais qu'une diminution des symptômes d'anxiété et une amélioration comportementale a été décelées (Bagni et Oostra, 2013). Chez l'humain atteint du SXF, la *Minocycline* n'a été testée que dans deux essais cliniques. Néanmoins, les résultats de la première étude sont parvenus à démontrer non seulement l'innocuité du traitement, mais aussi des effets comportementaux, notamment sur l'ABC-C, le VAS et le CGI-I (Paribello *et al.*, 2010). La deuxième étude randomisée à double insu avec un placebo n'a toutefois réussi à démontrer des effets que sur la mesure principale d'amélioration globale, soit le score CGI-I (Leigh *et al.*, 2013).

#### **1.4.3.1 La voie des MMP9 et son impact physiopathologique sur le SXF**

Les MMPs sont les protéines résultantes de la production exagérée et non contrôlée des ARNm synaptiques en raison des altérations au niveau de la FMRP (Kim et Sub, 2009). Ils forment 23 types d'enzymes responsables du clivage de la matrice extracellulaire (MEC) (Clark *et al.*, 2008). Par contre, il arrive communément que les MMPs clivent d'autres protéines ne faisant pas partie de la MEC, leur procurant alors une possibilité de contrôle

beaucoup plus vaste et étendue dans certains processus comme la croissance, le développement ou les maladies prolifératives (Van den Steen *et al.*, 2002).

Les MMP9 sont des protéines impliquées dans la flexibilité des synapses. Ils sont, entre autres, responsables des changements morphologiques des épines dendritiques comme celles médiées par la potentialisation à long terme (Vandooren *et al.*, 2013). Les MMP9 sont connus comme étant élevés chez la souris *KO FMR1* (Bilousova *et al.*, 2009) et l'ARNm de MMP9 comme étant une cible potentielle du traitement du SXF (Dziembowska et Wlodarczyk, 2012 ; Sidhu *et al.*, 2014). Pour mieux comprendre, l'ARNm de MMP9 arrive à se lier à la FMRP au niveau des dendrites. En l'absence de la FMRP, la traduction des ARNm de MMP9 dans les synapses est augmentée ce qui pourrait expliquer les altérations morphologiques des dendrites dans cette population (Janusz *et al.*, 2013). Par ailleurs, des études ont démontré que chez une souris *KO FMR1/MMP9*, une normalisation des comportements, de la morphologie dendritique et de la LTD mGluR5-dépendante avait été perçue, ainsi qu'une diminution de la macroorchidie suite à l'inhibition de MMP9. La répression de MMP9 a donc un impact important sur la modulation de la physiopathologie du SXF, son inhibition viendrait alors potentiellement traiter le syndrome. Il est cependant encore incertain si les réponses engendrées par la *Minocycline* sont attribuables à ses effets inhibiteurs de MMP9 ou à ses propriétés antibiotiques (Sidhu *et al.*, 2014).

#### **1.4.4 L'effet synergique de la *Minocycline* et la *Lovastatine***

La recherche sur le SXF s'est essentiellement attardée à des traitements axés sur les voies directes de la pathophysiologie du syndrome, comme l'inhibition de mGluR5, alors que les résultats actuels tendent à démontrer que les stratégies ciblant les voies indirectes favoriseraient la réussite des traitements. Un traitement combiné utilisant deux molécules (*Lovastatine* et *Minocycline*) optimiserait le potentiel de traitement, en raison de leurs effets potentiellement synergiques. Les écrits scientifiques rapportent qu'il y a des sites activateurs de protéine-1 (AP-1) sur MMP9 (Hashimoto *et al.*, 2003). L'activité de transcription d'AP-1 est régulée spécifiquement par ERK 1/2 (Moshal *et al.*, 2006b), suggérant ainsi que la voie ERK-AP-1 est le principal activateur de l'expression de MMP9 (Kang *et al.*, 2008). Il a d'ailleurs été démontré que par l'utilisation d'un stress oxydatif via l'hyperhomocystéine, MMP9 s'active via la voie ERK 1/2 (Moshal *et al.*, 2006a). Mises

ensemble, ces études suggèrent qu'il existe un lien entre les deux voies ciblées par le traitement pharmacologique de l'étude LovaMIX ; son effet synergique augmenterait alors d'autant plus son efficacité.

## 1.5 Problématique de la mesure de la réponse au traitement

Plusieurs hypothèses ont été proposées concernant les raisons des échecs des différentes études effectuées sur diverses voies et récepteurs. L'une des plus souvent mentionnées et reconnues est l'absence d'outils de mesures objectifs pour évaluer les réponses au traitement (Mullard, 2015 ; Berry-Kravis *et al.*, 2013). Puisqu'au plan neurophysiologique, le SXF est associé à un déséquilibre des mécanismes inhibiteurs/excitateurs et que la normalisation de ceux-ci est considérée comme indicative de réponses favorables au traitement chez l'animal, plusieurs ont suggéré l'utilisation de techniques d'investigation neurophysiologiques sensibles à l'activité corticale. L'électroencéphalogramme est une technique ayant été utilisée chez la souris *KO FMR1* (Wang *et al.*, 2017) et chez l'homme atteint du SXF (van der Molen *et al.*, 2014). Bien que cette méthode ne mesure pas précisément les mécanismes inhibiteurs et excitateurs, elle a permis de démontrer qu'il y a une altération du fonctionnement global de la connectivité du cerveau chez le modèle humain atteint du SXF (van der Molen *et al.*, 2014) et qu'un certain mécanisme compensatoire à l'inhibition déficiente était observé chez la souris *KO FMR1* (Wang *et al.*, 2017). Une autre méthode, soit la stimulation magnétique transcrânienne (SMT), a également été utilisée chez des participants atteints du SXF. Puisqu'elle permet d'évaluer l'intégrité du système nerveux en soulevant des données précises sur les mécanismes inhibiteurs et excitateurs, la SMT a permis de démontrer certaines altérations causées par le SXF chez l'humain (Oberman *et al.*, 2016 ; Oberman *et al.*, 2010). Dans l'étude d'Oberman et ses collègues (2010), les résultats ne présentent aucune différence sur deux mesures d'inhibition (soit la LICI et la SICI : voir section 1.6.2.3. et 1.6.2.4), il est toutefois à mentionner que cette étude ne portait que sur deux participants, toutes deux des femmes avec une mutation complète. Somme toute, ces deux méthodes exposent qu'il existe des techniques pouvant fournir des biomarqueurs objectifs permettant d'évaluer la validité translationnelle des études animales sur le modèle humain.

## 1.6 La stimulation magnétique transcrânienne (SMT)

Plusieurs approches de neuroimagerie sont maintenant disponibles pour étudier le SNC. Notamment, la SMT est utilisée pour sa technique non invasive et sécuritaire dans l'évaluation et la modulation du cortex moteur, de la voie corticospinale, des racines spinales et des nerfs périphériques (Anand et Hotson, 2002, Rossi *et al.*, 2009 ; Georgiev, Mont-Briant et Simoneau, 2013). Découverte dans son principe de base en 1839 par Michael Faraday et introduite dans sa forme moderne par Barker et ses collègues en 1985, cette technique de stimulation cérébrale est désormais préconisée pour évaluer l'intégrité du système nerveux et en comprendre son fonctionnement (Cristancho *et al.*, 2006 ; Barker *et al.*, 1985).

L'objectif fondamental de la SMT, soutenu par la loi de Faraday, est de créer un changement électromagnétique permettant d'induire un courant dans un matériau conducteur, comme le tissu cortical (Wasserman *et al.*, 2008). Ainsi, la SMT permet d'activer une région circonscrite du cortex par l'application de brèves impulsions magnétiques transcrâniennes administrées sur le cuir chevelu de l'individu éveillé (Barker *et al.*, 1985). La SMT fonctionne grâce à un condensateur relié à une bobine de cuivre située dans le filament de stimulation. Le condensateur (2 – 3 kV) permet d'induire un courant électrique rapide (0,3 à 1 ms) et changeant qui se propage le long du filament de stimulation. Cette variation de courant est brève (1 seconde) et très puissante (1,5 à 2 Teslas), mais diminue rapidement lors de sa propagation. La SMT se limite à être une technique de stimulation corticale puisqu'elle n'a aucun effet au-delà de 3 cm de profondeur (Terao et Ugawa, 2002). Par l'entremise de la bobine de cuivre placée perpendiculairement à la tête, le champ magnétique produit traverse la peau et le crâne, milieux peu conducteurs, sans causer d'inconfort au participant, mais est suffisant pour induire la dépolarisation des membranes cellulaires et générer un potentiel d'action dans la population neuronale située sous le filament de stimulation (Coben et Evans, 2010 ; Hallet, 2007). La dépolarisation neuronale est proportionnelle à l'intensité du courant, donc plus l'intensité est élevée, plus la profondeur de pénétration du champ magnétique dans le cortex est grande (Epstein, 2008). L'intensité de stimulation s'exprime en pourcentage de puissance maximale du générateur.

La SMT est souvent utilisée au cortex moteur primaire (M1), car la dépolarisation corticale peut être quantifiée de manière tangible au niveau d'un muscle en périphérie. Lorsque l'impulsion est produite sur M1, elle produit une réponse corticospinale qui se manifeste par une légère contraction involontaire du premier muscle interosseux dorsal de la main et déclenchée du côté controlatéral au site de stimulation. Cette réponse motrice requiert une intensité de courant minimale, appelée seuil moteur (*resting motor threshold, rMT*), et varie d'une personne à l'autre. Un ajustement des voltages sur le condensateur en fonction du rMT de la personne est donc nécessaire pour refléter adéquatement ses réponses neurophysiologiques (Wasserman *et al.*, 2008). En raison de son accessibilité, de son étendue anatomique, de sa réactivité et de sa facilité à être évaluée en post-stimulation, la région de la main de M1 est habituellement la cible de choix de la SMT (Simoneau, 2013).

Les effets de la dépolarisation des neurones corticaux induits par la SMT sont quantifiés par électromyographie et mesurés par des potentiels évoqués moteurs (PÉM), un voltage correspondant à l'amplitude de la contraction musculaire provoquée (voir Figure 8, section 1.6.2.2). L'amplitude est mesurée habituellement de la base du pic négatif à la pointe du pic positif du PÉM et exprimée en millivolts (mV) (Georgiev, Mont-Briant et Simoneau, 2013). Puisque les PÉM résultent d'une stimulation corticale externe mesurée par des électrodes répondant à une dépolarisation musculaire, les PÉM sont donc une mesure de dépolarisation post-synaptique, soit une mesure indirecte du potentiel d'action qui s'est propagée de M1 au muscle en périphérie (Matamala *et al.*, 2013 ; Wasserman *et al.*, 2008). Lorsque l'intensité de la SMT est maintenue constante, les variations à la hausse ou à la baisse de l'amplitude des PÉM sont indicatives respectivement d'une augmentation ou d'une diminution de l'excitabilité corticale.

### **1.6.1 La voie corticospinale : de la dépolarisation neuronale au PÉM**

Depuis l'introduction de la SMT moderne par Barker et ses collègues (Polson *et al.*, 1982 ; Barker *et al.*, 1985), la relation entre la topographie du champ électrique induit et les régions spécifiques d'activation nerveuse demeure imprécise. Toutefois, d'importants paramètres, tels la trajectoire du courant électrique dans le système nerveux, l'impact de différentes impulsions sur les nerfs périphériques ou la dépolarisation neuronale ont été



largement étudiés, ce qui contribue à la compréhension de plusieurs mécanismes impliqués dans la SMT.

Pour comprendre le fonctionnement de la SMT, il est nécessaire d'aborder l'anatomie du système nerveux et plus précisément de la voie corticospinale. Rappelons d'abord que la SMT stimule généralement les neurones en surface du cerveau, soit le cortex cérébral, se divisant en 5 régions principales, tel le lobe frontal, temporal, pariétal, occipital et insulaire. Le cortex moteur primaire appartient au cortex frontal, se situant au niveau du gyrus précentral, à la limite du cortex pariétal. Situé dans l'aire 4 de Brodmann, M1 comprend les corps cellulaires des neurones pyramidaux (neurones moteurs) de la voie corticospinale (voie motrice). La voie corticospinale se divise en motoneurones supérieurs débutant au niveau cortical et en motoneurones inférieurs débutant au niveau de la moelle épinière. Les cellules pyramidales du cortex M1 font partie de la 5<sup>e</sup> couche histologique du cortex M1 et représentent les corps cellulaires des motoneurones supérieurs. Des fibres d'association corticocorticale font aussi jonction au cortex M1. Les motoneurones supérieurs ont de longs axones myélinisés qui partent du cortex M1, cheminent dans le bras postérieur de la capsule interne et font une décussation (croisement de la ligne médiane) au niveau des pyramides du bulbe rachidien du tronc cérébral. Les motoneurones supérieurs traversent ainsi la ligne médiane du corps via les pyramides et descendent le long de la moelle épinière contralatérale. Les motoneurones supérieurs font synapses avec les interneurones et les motoneurones inférieurs dans la moelle épinière. Les motoneurones inférieurs ont un corps cellulaire au niveau de la corne ventrale de la moelle et innervent les muscles en périphérie (Blumenfeld, 2010).

### **1.6.2 Paramètres de la stimulation magnétique transcrânienne**

Par l'utilisation de certains paramètres précis, il est possible d'obtenir des renseignements sur l'activité de certains mécanismes neurochimiques, dont le GABA<sub>A</sub>, le GABA<sub>B</sub> et le glutamate. La revue de littérature portant sur la reproductibilité test-retest des paramètres de la SMT rapporte que le seuil moteur est la mesure la plus stable à travers le temps (Cacchio, 2011; Corneal 2005, Sale, 2007). L'amplitude moyenne des PÉM des muscles au repos est associée à une reproductibilité acceptable (*intra class correlation coefficient* = 0,95), tandis que les autres mesures démontrent une stabilité allant de modérée à faible

(Kamen, 2004; Orth, 2003). Il est toutefois important de mentionner que ces études n'utilisaient pas toujours le même muscle ni les mêmes délais inter-sessions et qu'elles ont été effectuées sur des participants en santé. Il est alors impossible de se prononcer sur la fidélité test-retest des mesures de SMT des individus atteints du SXF puisqu'aucune étude de reproductibilité des paramètres de SMT n'a été conduite jusqu'à aujourd'hui sur cette population.

Les paramètres choisis pour l'étude sont résumés dans un tableau récapitulatif et seront abordés dans les sections suivantes (Tableau 5). Pour toutes les mesures, exceptée la CSP, il est important qu'un relâchement musculaire de la main soit assuré lors des stimulations (Gruet *et al.*, 2013). Un système de rétroaction visuelle ou auditive du signal EMG peut d'ailleurs être un outil intéressant à cet effet.

Type de SMT	Paramètres	Mécanismes mesurés
Stimulation simple	PÉM	Excitabilité corticospinale
	CSP	Durée de l'inhibition intracorticale (GABA <sub>B</sub> )
	rMT	Excitabilité corticospinale
Double stimulation	SICI	Inhibition intracorticale à intervalle court (GABA <sub>A</sub> )
	LICI	Inhibition intracorticale à intervalle long (GABA <sub>B</sub> )
	ICF	Facilitation intracorticale (glutamate)

**Tableau 5. Paramètres SMT et mécanismes mesurés après une stimulation simple ou double.** PÉM : potentiel évoqué moteur ; CSP : période de silence ; SICI : inhibition intracorticale à intervalle court ; LICI : inhibition intracorticale à intervalle long ; ICF : facilitation intracorticale. Extrait et adapté de Gruet *et al.*, 2013.

#### **1.6.2.1 Seuil moteur de repos (rMT ; resting motor threshold)**

Le seuil moteur de repos (*resting motor threshold*, rMT) est la première mesure normalement évaluée chez l'individu. Il représente l'intensité minimale nécessaire pour permettre une réponse motrice chez la personne. L'ajustement ultérieur de tous les autres

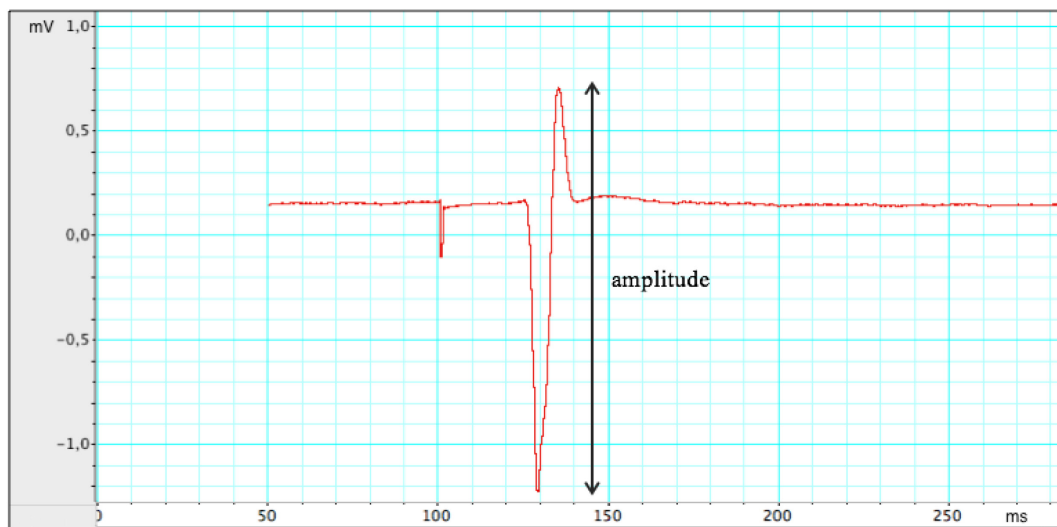
paramètres évalués lors d'un protocole de SMT est établi en fonction de cette mesure. Le rMT reflète l'excitabilité membranaire du corps cellulaire des neurones et l'excitabilité des axones corticaux (canaux ioniques présynaptiques calciques et sodiques) et d'autres circuits médullaires et neuromusculaires (Ziemann *et al.*, 1996). Pour établir un rMT adéquat, on doit d'abord trouver le « hot spot », c'est-à-dire l'endroit optimal sur M1 (basé sur l'homoncule moteur (Penfield et Jasper, 1954) pour générer des PÉM stables sur le muscle ciblé (le premier muscle interosseux dorsal de la main pour cette étude). Cette région varie considérablement d'une personne à l'autre. Pour préciser la région optimale et la maintenir, un système de neuronavigation est possible. Cette technique permet de connaître en temps réel, à une précision de 6 mm, le positionnement actuel de la bobine en fonction de la première cible enregistrée. D'une séance à l'autre, cette position peut être réutilisée pour le même individu. Cette technique ne permet toutefois pas de réduire la variabilité et la stabilité des PÉM (Ginhoux *et al.*, 2013; Yau *et al.*, 2013). Finalement, on doit ajuster l'intensité des stimulations (qui correspond à la mesure du seuil moteur exprimé en pourcentage) pour arriver à produire un PÉM sur un muscle relâché d'au moins 50  $\mu$ V dans 50 % des stimulations (Cristancho *et al.*, 2006; Rossini *et al.*, 1999). Encore une fois, ce paramètre d'ajustement de la SMT présente une importante variabilité interindividuelle.

#### **1.6.2.2 Potentiel évoqué moteur (PÉM)**

Les PÉM sont acquis par un signal EMG du muscle relâché de la main suite à une stimulation de 120 % du rMT (Figure 8) et reflètent le niveau d'excitabilité des voies spinales et corticales ; ils sont alors utilisés pour évaluer la physiologie de la voie corticospinale lors d'une induction d'un courant électromagnétique. Chaque paramètre de SMT produit des PÉM. Ce qui différencie essentiellement les mesures est les intervalles entre les stimulations et l'intensité du courant utilisée. Les PÉM servent essentiellement de point de comparaison pour l'analyse de certains paramètres de SMT, comme la LICI et l'ICF qui seront abordés plus en détail dans les sections 1.6.2.3 et 1.6.2.5. Toutefois, ces réponses motrices varient considérablement d'un sujet à l'autre (Rösler *et al.*, 2002) d'où l'importance d'en connaître les différents paramètres.

Une caractéristique propre aux PÉM est leur variabilité dans leur taille et leur forme. D'une impulsion à l'autre, même si les paramètres de stimulation demeurent les mêmes, des

différences persistent (Saisanen *et al.* 2008). Cette variation pourrait être expliquée par de brefs déplacements ou mouvements involontaires dans le positionnement de la bobine sur la tête de l'individu, l'activité oscillatoire dans le cerveau (Thut et Pascual-Leone, 2010 ; Thut *et al.*, 2011), des changements dans l'excitabilité des motoneurones corticaux, la variation du site d'excitation dans le cerveau ou d'autres voies de conduction latentes (Wasserman *et al.*, 2008). Pour contrôler cette variabilité, plusieurs mesures sont prises et moyennées afin de refléter de façon fidèle l'activité cérébrale induit par la SMT.

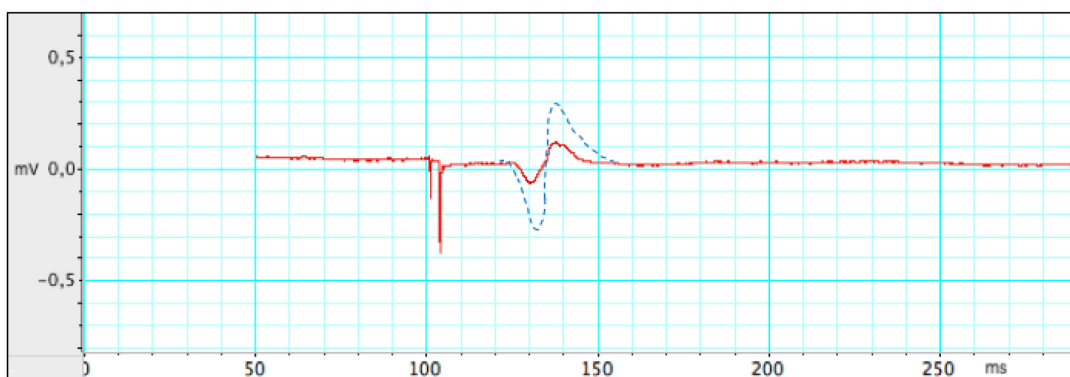


**Figure 8. Stimulation simple mesurant les potentiels évoqués moteurs (PÉM) sur M1 par l'amplitude (pic négatif au pic positif : flèches noires) enregistrée sur le premier muscle interosseux dorsal de la main détendue d'un sujet sain.**

### ***1.6.2.3 Inhibition intracorticale à court intervalle (SICI ; Short interval intracortical inhibition)***

La mesure d'inhibition intracorticale à court intervalle (*short interval intracortical inhibition, SICI*) est une technique de double stimulation utilisée pour étudier l'excitabilité intracorticale chez l'humain Kujirai et ses collègues en 1993 (Kujirai *et al.*, 1993). Pour produire une SICI, il faut d'abord déterminer l'intensité d'un stimulus conditionnel sous le rMT (*subthreshold conditioning stimulus, CS*) et celui d'un stimulus test supérieur au rMT (*suprathreshold test stimulus, TS*). Le CS correspond habituellement à 80 % du rMT tandis que le TS est associé à 120 % du rMT. La SICI est composée d'un CS suivi d'un TS, avec un intervalle allant de 1 à 5 ms entre les deux. Dans une population saine, la SICI provoque

une réduction de l'amplitude des PÉM, reflétant un processus d'inhibition pré-synaptique des interneurons de M1 (Kujirai *et al.*, 1993 ; McDonnell *et al.*, 2006) (voir Figure 9). Les changements dans l'excitabilité corticale produite sont évalués en comparant la taille des PÉM générés par la SICI avec ceux acquis préalablement (PÉM de base ; Figures 9 et 10 ; Di Lazzaro *et al.*, 2004).



**Figure 9. Stimulation par double choc évaluant la *short interval intracortical inhibition* (SICI) sur M1.** *Conditioning stimulus* (CS) = 80 % du rMT; *Test stimulus* (TS) = 120 % du rMT; intervalle CS/TS = 3 ms. PÉM enregistré sur le premier muscle interosseux dorsal de la main détendue d'un sujet sain. La moyenne des PÉM produits par SICI (ligne rouge pleine) est superposée à la moyenne des PÉM acquis par stimulation simple (ligne bleue pointillée).

Les premières études ont proposé que la SICI reflétait l'inhibition générée par les récepteurs de GABA<sub>A</sub> (Kujirai *et al.*, 1993 ; Di Lazzaro, 2005). Des études pharmacologiques ont appuyé ces résultats en démontrant que les benzodiazépines, qui agissent comme des modulateurs allostériques positifs sur les récepteurs GABA<sub>A</sub>, en augmentant la SICI (Di Lazzaro *et al.*, 2000, 2005a, b ; Ilić *et al.*, 2002). Cependant, il a aussi récemment été démontré que deux phases d'inhibition physiologiquement distinctes pouvaient être décelées dépendamment de l'intervalle inter-stimulus (ISI). La SICI observée à un ISI entre 2 et 4 ms a, comme les études antérieures le proposaient, été associée avec une activité des récepteurs synaptiques GABA<sub>A</sub> (Ziemann *et al.*, 1996 ; Ilić *et al.*, 2002 ; Hanajima *et al.*, 1998). Par contre, une SICI avec un ISI de 1 ms (ou moins) demeure encore aujourd'hui inconnue. Cette phase d'inhibition refléterait aussi une activité GABAergique (Ni *et al.*, 2007), mais générée par différents mécanismes (Fisher *et al.*, 2002 ; Roshan *et al.*, 2003).

La SICI est une mesure se produisant au niveau intracortical, en l'absence de contribution spinale (comme la LICI abordée à la section 1.6.2.4.) (Fuhr *et al.*, 1991). En effet, le CS ne module pas la taille du réflexe-H, une mesure conçue pour évaluer l'excitabilité des neurones spinaux (Kujirai *et al.*, 1993 ; Ferbert *et al.*, 1992 ; Gerloff *et al.*, 1998). La SICI a été étudiée dans plusieurs conditions pathologiques, comme avec l'épilepsie (Goede *et al.*, 2016), l'autisme (Enticott *et al.*, 2013) et le syndrome de Dravet (Stern *et al.*, 2017). Ces études ont notamment observé des SICI anormalement réduits, suggérant un déficit dans l'inhibition corticale (Ziemann, 1999).

#### ***1.6.2.4 Inhibition intracorticale à long intervalle (LICI ; Long interval intracortical inhibition)***

La mesure d'inhibition intracorticale à long intervalle (*long interval intracortical inhibition, LICI*) utilise la technique de double stimulation pour étudier l'inhibition intracorticale post-synaptique chez l'humain (Valls-Sole *et al.*, 1992 ; McDonnell *et al.*, 2006). La LICI comprend deux TS consécutifs avec un ISI entre 50 et 200 ms (Claus *et al.*, 1992). Cette succession de stimuli engendre un premier PÉM comparable à celui obtenu en stimulation simple, lequel, dans le présent contexte, vient inhiber le second PÉM (Figure 10). Cette inhibition est mesurée par la comparaison de l'amplitude du premier PÉM avec celui du deuxième.



**Figure 10. Stimulation par double choc évaluant la *long interval intracortical inhibition* (LICI) sur M1.** TS (1<sup>er</sup> – 2<sup>ème</sup>) : 120 % ; ISI : 100 ms. PÉM enregistrés sur le premier muscle interosseux dorsal de la main détendue d'un sujet sain.

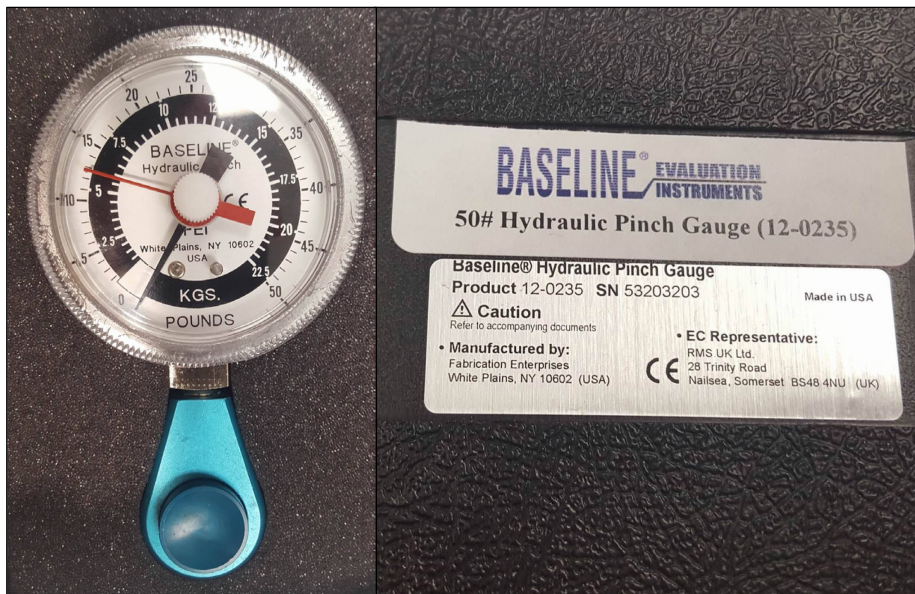
La LICI est générée par l'activation des récepteurs GABA<sub>B</sub> (McDonnell *et al.*, 2006), comme l'appuie une étude pharmacologique démontrant que le baclofen, un agoniste spécifique des récepteurs GABA<sub>B</sub>, augmente la LICI (McDonnell *et al.*, 2006 ; Werhahn *et al.*, 1999). Deux études effectuées sur des tissus animaux et humains ont aussi démontré que le décours temporel de la LICI était associé à l'inhibition tardive post-synaptique (McCormick, 1989 ; Valls-Sole *et al.*, 1992). Les différentes populations neuronales des profils physiologiques de SICI (récepteurs GABA<sub>A</sub>) et de LICI (GABA<sub>B</sub>) suggèrent qu'il est possible d'étudier, par différents paramètres de double stimulation, des circuits inhibiteurs GABAergique distincts dans le cerveau humain, et ce, de manière non-invasive (Sanger *et al.*, 2001 ; Zafiris *et al.*, 2002).

#### **1.6.2.5 Période silencieuse (CSP ; Cortical silent period)**

Le premier événement d'inhibition motrice provoqué par la SMT a été reporté par Calancie et ses collègues en 1987 (Calancie *et al.*, 1987). Cette mesure, maintenant appelée la période de silence (*cortical silent period, CSP*), a largement été étudiée sous plusieurs conditions pathologiques et physiologiques. La CSP correspond à une interruption d'une contraction musculaire volontaire induite par une impulsion de SMT sur M1 (Figure 12). Pour d'abord produire une activité motrice, l'individu doit appuyer sur une jauge de pincement hydraulique (Figure 13) et maintenir une pression constante correspondant entre 10 à 20 % de sa force maximale (Kimiskidis *et al.*, 2005). Du coup, la période de silence est directement liée à l'arrêt de la production de la force produite par l'individu jusqu'au retour d'activité musculaire. Cette période de suppression du signal électromyographique (EMG) du muscle de la main dure environ 100 à 300 ms suivant le PÉM provoqué par l'impulsion. L'intensité des impulsions est réglée à 120 % du rMT de la personne. Un minimum de 5 impulsions est nécessaire pour définir la moyenne réelle de la durée de la CSP, à 10 % d'erreur (Kimiskidis *et al.*, 2005 ; Fuhr *et al.*, 1991). Comme on associe la fin de la période silencieuse à la reprise de l'activité EMG volontaire, comparable à celle observée avant à stimulation, il est important que l'individu reprenne le plus rapidement possible le même niveau de force qu'au début (Fuhr *et al.*, 1991).



**Figure 12.** Stimulation simple mesurant une période de silence (*cortical silent period, CSP*) sur M1, enregistré sur le premier muscle interosseux dorsal de la main détendue d'un sujet sain.



**Figure 13.** Jauge de pincement hydraulique.

La suppression du signal EMG est le résultat de l'activation des récepteurs GABA<sub>B</sub> et est généralement interprétée comme étant un indice de l'inhibition intracorticale (McDonnell *et al.*, 2008 ; Saba, Schürhoff et Lober, 2008). Pour appuyer cet effet, Werhahn et ses collègues ont démontré, en 1999, que l'absorption de tiagabine, une molécule interagissant sur la recapture de GABA en bloquant les transporteurs GAT-1, raccourcissait la CSP. La



première partie de la CSP (premiers 50 ms) est influencée par des mécanismes d'inhibition des motoneurones spinaux, tandis que la dernière partie, persistant dans l'interruption du signal EMG (après 50 ms), serait générée exclusivement par de l'inhibition corticale (Inghilleri *et al.*, 1993).

La durée de la CSP varie positivement en fonction de l'intensité de la SMT, mais la taille des PÉM plafonne à une certaine intensité, ce qui suggère que ces deux paramètres sont générés par des mécanismes différents (Orth et Rotwell, 2004 ; Kimiskidis *et al.*, 2005 ; Hallett, 1995). La région optimale pour produire une CSP avec une durée maximale demeure inexacte selon les études. Certaines soutiennent que le meilleur site est celui utilisé pour obtenir les PÉM (Roick *et al.*, 1993 ; Wilson *et al.*, 1993), une autre étude rapporte plutôt que la position idéale serait à  $\approx 2$  cm plus latéral que la région prédéfinie pour les PÉM (Wassermann *et al.*, 1993). La longueur des CSPs démontre une variabilité interindividuelle importante, s'échelonnant entre 20 % à 35 % chez une population saine (Orth et Rothwell, 2004). Ces résultats indiquent qu'il est d'autant plus éloquent de prioriser des comparaisons intergroupes plutôt qu'interindividuelles lors de l'analyse de données sur la durée de la CSP pour des conditions pathologiques.

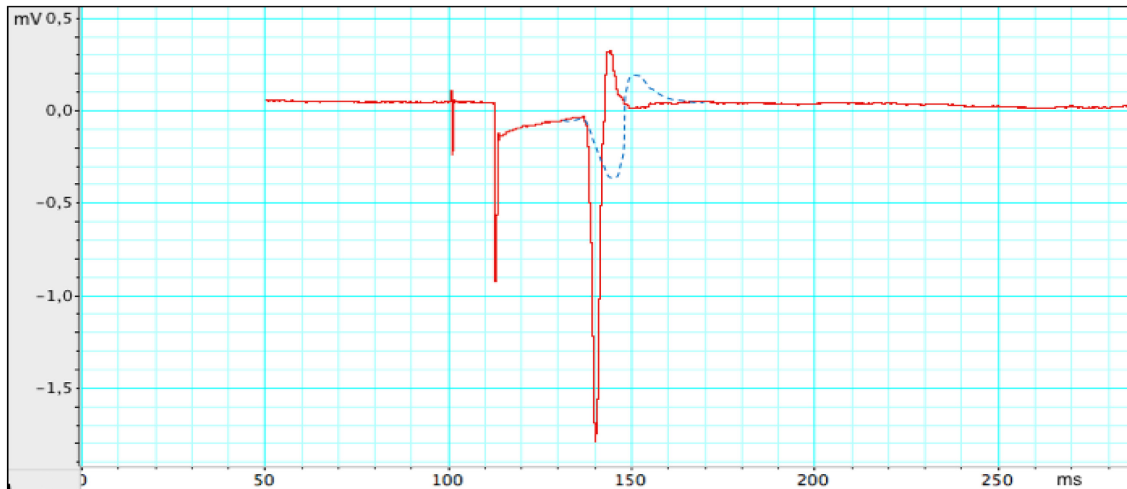
Il existe différentes manières de déterminer le début de la CSP dans les analyses. La première, dite « relative », est associée au moment où l'impulsion électromagnétique est envoyée, ce qui inclue la durée du PÉM, jusqu'au retour d'un signal EMG proportionnel à celui observée avant la stimulation. La deuxième, dite « absolue », se rapporte au moment de la fin du PÉM jusqu'au même type de retour du signal EMG que dans la méthode relative (Gruet *et al.* 2014). Différents modèles mathématiques sont également disponibles pour déterminer la CSP (Julkunen *et al.*, 2013), mais ont été validés seulement pour les muscles supérieurs non fatigués et ont présenté certaines limites dans la détection automatique de la fin de la CSP (Butler *et al.*, 2012). Pour l'étude, la deuxième méthode a été utilisée lors des analyses et, comme suggéré par Gruet et ses collègues (2014), deux analystes indépendants ont procédé à l'observation visuelle de la CSP.

La CSP et la LICI reflètent tous les deux l'activité des récepteurs GABA<sub>B</sub>. Ce qui les distinguent c'est qu'ils réagissent différemment à une augmentation de l'activité de ces

récepteurs, suggérant ainsi qu'ils utilisent des mécanismes sous-jacents qui seraient en partie différents (McDonnell *et al.*, 2006). Pour illustrer cette différence, la CSP représenterait la durée de l'inhibition corticale, tandis que la LICI serait considérée comme l'amplitude de cette inhibition (Fuhr *et al.*, 1991 ; McDonnell *et al.*, 2006).

#### **1.6.2.6 Facilitation intracorticale (ICF ; Intracortical facilitation)**

La facilitation intracorticale (ICF) utilise la technique de double stimulation en suivant le même protocole que pour la SICI, mais avec un ISI entre 10 et 15 ms (Figure 11). Tout comme pour la SICI, l'ICF n'influence pas le réflexe-H, ce qui suggère qu'elle se produit au niveau du cortex (Ziemann *et al.*, 1996b). Le paramètre d'ICF produit de plus grandes amplitudes de PÉM que ceux obtenus par stimulation simple (Kujirai *et al.*, 1993). Des études ont démontré que l'ICF était maximale quand le CS produit un courant dirigé antérieurement dans le cerveau, tandis que l'amplitude d'une SICI semble beaucoup moins affectée par la direction du courant de CS (Ziemann *et al.*, 1996b). Ces résultats proposent que des circuits neuronaux corticaux distincts sont impliqués dans la production de l'ICF et du SICI. L'ICF est en partie médiée par les récepteurs *N*-méthyl-D-aspartique glutamatergiques (rNMDA). En effet, des antagonistes rNMDA diminuent l'effet de l'ICF (Ziemann *et al.*, 1998a ; Schewenkreis *et al.*, 1999). L'ICF reflète également la contribution provenant des effets résiduels des récepteurs GABA<sub>A</sub> (Hanajima *et al.*, 1998b). ; Stagg *et al.*, 2011).



**Figure 11. Stimulation par double choc évaluant l'intracortical facilitation (ICF) sur M1.** *Conditioning stimulus* (CS) = 80 % du rMT; *Test stimulus* (TS) = 120 % du rMT ; intervalle CS/TS = 12 ms. PÉM enregistré sur le premier muscle interosseux dorsal de la main détendue d'un sujet sain. La moyenne des PÉM produits par ICF (ligne rouge pleine) est superposée à la moyenne des PÉM acquis stimulation simple (ligne bleu pointillée).

#### 1.6.2.7 Type de filament de stimulation

Historiquement, le premier type de filament de stimulation à avoir été utilisé est une bobine circulaire (Figure 14). En raison de leur taille, la plupart de ces filaments ont une bonne pénétration dans le cortex cérébral. Ils sont généralement placés au sommet du vortex où ils peuvent stimuler les deux hémisphères simultanément. Cependant, l'effet de ce type de filament est souvent asymétrique sur le cortex moteur, surtout avec des ondes monophasiques, notamment parce que le rayon du champ est rarement connu avec précision. En effet, la principale lacune des bobines circulaires est leur manque de résolution spatiale.



**Figure 14. Bobine circulaire.**

De ce fait, la bobine en forme de 8 a été utilisée pour l'étude (Figure 15). Avec deux bobines rondes de 70 millimètres de diamètre chacune se trouvant côte à côte, le courant circule alors dans la même direction au point de jonction, ce qui additionne les champs électriques induits et les maximise en les centralisant à la jonction. Ainsi, la conception de la bobine en forme de 8 permet une stimulation focale limitée et précise (Wasserman *et al.* 2008 ; Deng *et al.*, 2013). C'est d'ailleurs pour cette raison que ce type de filament de stimulation est davantage utilisé en clinique et en recherche. Cette bobine dispose de marqueurs détectables pour le neuronavigateur.



**Figure 15. Magstim Bistim<sup>2</sup> 200<sup>2</sup>, The Magstim Company Limited, Royaume-Uni**

### 1.6.3 Facteurs influençant la SMT

Les axones stimulés lors des impulsions se comportent comme des condensateurs qui fuient en quelques centaines de microsecondes. Ceci dit, les stimulations d'une longue durée sont inefficaces parce que la charge initiale sur la membrane de l'axone a largement été dissipée avant même que l'impulsion se termine. Par conséquent, pour minimiser la chaleur du circuit et augmenter l'efficacité de la stimulation, l'utilisation d'une tension élevée avec des impulsions de la durée la plus courte possible est préconisée (Wasserman *et al.* 2008).

Le courant induit se disperse exponentiellement à une distance croissante du filament de stimulation, dans l'air et dans les quelques centimètres qui le sépare de la surface du crâne. Ces variations peuvent également être expliquées par des variations locales dans la conductivité des tissus (Wagner, 2004). La distance de la bobine par rapport au cortex cérébral a donc un impact sur les réponses motrices (Opitz *et al.*, 2013).

L'orientation de la bobine joue un rôle important dans les réponses motrices tant sur la forme que sur l'amplitude, comme démontré dans plusieurs études (Rösler *et al.*, 1989). Pour les muscles de la main, l'orientation idéale est perpendiculaire au sillon central (Dubach *et al.*, 2004).

### 1.6.4 Contre-indications à l'usage de la SMT

La SMT est une méthode en croissante utilisation tant par la recherche que par les centres cliniques. Certaines recommandations d'utilisation ont été relevées en 1996 lors d'une conférence au *National Institutes of Health* qui ont par la suite été approuvées par la *International Society for Transcranial Stimulation*, par la *International Federation for Clinical Neurophysiology*, par la *Food and Drug Administration*, et finalement ont été plus récemment réexaminées considérant les avancées dans le domaine (Wassermann, 1998 ; Rossi *et al.*, 2009). L'unique contre-indication qui fait consensus auprès des experts est la présence d'objets métalliques à proximité (intracrânien ou cervical) du filament de stimulation (implants cochléaires, clip vasculaire, électrode de stimulation cérébrale, stimulateur cardiaque, etc.). Certaines conditions peuvent augmenter le risque ou sont associées à un risque incertain de contre-indications indésirables, notamment un historique

épileptique. À noter que cette condition n'est à prendre en considération que sous certains paramètres précis liés à la condition du participant ou à la technique elle-même : un nouveau protocole SMT n'ayant jamais été testé auparavant, un historique personnel d'épilepsie, des lésions cérébrales vasculaires, la privation de sommeil, le sevrage d'antiépileptique ou l'alcoolisme (Rossi *et al.*, 2009). Paradoxalement, la SMT a récemment été démontrée comme ayant un impact positif dans le traitement ou le diagnostic des crises épileptiques (Theodore, W. H., 2001 ; 2003 Chen *et al.*, 2016 ; Tassinari *et al.*, 2003 ; Kimiskidis *et al.*, 2014). Finalement, l'utilisation de questionnaire comme le questionnaire *Transcranial Magnetic Stimulation Adult Safety Screen* (Keel *et al.*, 2001) ou le questionnaire de contre-indication à la SMT (annexe 1) peuvent prévenir des problèmes liés à la SMT.

Bien que certaines contre-indications soient relevées pour prévenir les effets indésirables, il est important de veiller au confort du participant pour maximiser les chances de réussite de l'examen et pour ne pas influencer l'activité musculaire lors des stimulations. Par exemple, l'utilisation d'une chaise confortable et d'un oreiller pour reposer les mains sur les genoux sont des outils indispensables dans certains cas, comme avec les individus atteints de déficience intellectuelle ou de TSA. Également, lorsque l'intensité est élevée et que le filament de stimulation est positionné sur le cortex préfrontal dorsolatéral, l'impulsion de la SMT produit un son pouvant aller jusqu'à 90 dB près de l'oreille. Il est alors recommandé de mettre des bouchons pour réduire l'exposition de 20 à 30 dB (Wasserman *et al.* 2008).

### 1.6.5 L'étude LovaMIX

En considérant toute la complexité du tableau clinique du syndrome, les conséquences psychosociales tant pour l'individu que pour son école ou sa famille demeurent des enjeux importants. L'étude LovaMIX offre une opportunité hors du commun de pouvoir mettre en relation l'aspect génétique, neuronal et comportemental. Elle propose la combinaison de deux médicaments sur le marché, soit la *Minocycline* (inhibiteur MMP9) (Paribello *et al.*, 2010) et la *Lovastatine* (inhibiteur indirect de la phosphorylation de ERK) (Caku *et al.*, 2014), qui ont un effet sur des voies distinctes, mais potentiellement synergique. Déjà étudiés chez la population avec un SXF (Paribello *et al.*, 2010 ; Caku *et al.*, 2014), ces

médicaments ont fait leurs preuves en termes d'innocuité et d'utilisation à long terme. L'étude LovaMIX utilise ce traitement dans le but de modifier l'évolution naturelle du SXF. Des outils permettant de quantifier de manière objective et non-invasive les réponses à ce traitement sont utilisés. En sachant que les effets potentiellement positifs de l'étude au niveau cognitif et comportemental sont vraisemblablement le reflet de changements cérébraux, il semble légitime de considérer ces changements comme un marqueur potentiel de la réponse au traitement pharmacologique (Hall *et al.*, 2013). De ce fait, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et la stimulation magnétique transcrânienne (SMT) seront utilisées pour investiguer la neurophysiologie de ces individus. Ces outils apporteront plusieurs renseignements quant aux différents changements fonctionnels, neurochimiques et structurels pouvant potentiellement être utilisés comme des biomarqueurs propres au SXF. Des questionnaires complèteront ces mesures pour faire état des observations comportementales. Des prélèvements sanguins seront également effectués pour évaluer les changements absolus et en pourcentage de certaines variables.

## MÉTHODE ET MATÉRIEL

### 1.7 Objectifs de l'étude

#### 1.7.1 Objectif principal

L'objectif principal de mon projet est de caractériser le profil neurochimique des individus atteints du SXF.

#### 1.7.2 Objectif secondaire

L'objectif secondaire de mon projet est de documenter l'impact de la *Lovastatine* et de la *Minocycline* en traitement combiné sur les marqueurs neurophysiologiques évalués par la SMT.

#### 1.7.3 Objectif tertiaire

L'objectif tertiaire est de caractériser le profil neuropsychologique global des individus atteints du SXF.

### 1.8 Hypothèses

- La SMT permettra d'illustrer l'existence du déséquilibre des mécanismes inhibiteurs et excitateurs associés au SXF chez l'humain.
- L'effet synergique de la *Lovastatine* et de la *Minocycline* diminuera l'excitabilité corticale et augmentera l'inhibition corticale.

### 1.9 Recrutement et échantillon

La population cible de l'étude demeure au Québec et fréquente pour la majorité la clinique du X-fragile du Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke. Cette clinique est dirigée par le Dr François Corbin et regroupe un bon nombre de spécialistes, dont un généticien, une neuropédiatre, un psychiatre et une pédiatre du développement. Le recrutement s'effectue par la référence de ces spécialistes et par Dr Corbin lui-même. L'échantillon étudié est composé de participants atteints du SXF ( $n = 23$  ;  $M$  âge =



24,15 ;  $\acute{E}$ - $T$  = 6,89 ; 3 femmes ; 20 hommes) et de participants contrôles ( $n$  = 19 ;  $M$  âge = 24,47 ;  $\acute{E}$ - $T$  = 5,84 ; 2 femmes ; 17 hommes).

### 1.9.1 Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion sont être un homme ou une femme, être âgé entre 13 et 35 ans, avoir un diagnostic moléculaire positif (*Southern blot* ou PCR) du SXF, être accompagné d'un parent, tuteur légal ou mandataire, avoir un aidant passant au minimum 6 heures par jour avec le participant, avoir un résultat de QI inférieur à 70, un résultat d'ABC-C de plus de 20 et un résultat de CGI (*Clinical Global Impressions Scale-Severity*) supérieur ou égal à 4.

Les critères d'exclusion sont être enceinte ou en train d'allaiter, avoir un historique d'intolérance ou allergie aux statines, à la *Minocycline* ou aux tétracyclines, avoir pris de la *Lovastatine* ou de la *Minocycline* dans les 12 dernières semaines, avoir de la myopathie, myalgie, une pathologie rénale, l'hépatite, un bilan hépatorénal perturbé, une utilisation concomitante avec des médicaments proscrits\*, une prise de 2 ou plus de médicaments psychoactifs (excepté les anticonvulsivants), avoir une hypothyroïdie non traitée ou non contrôlée, une modification au traitement psychoactif dans les 6 dernières semaines avant la randomisation et toute autre condition médicale contre-indiquée.

\* Autres hypolipémiants dont le *gemfibrozil* (ou autres fibrates) et la *niacine* (acide nicotinique), les *IECAs* (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine), la cyclosporine, le *danazol*, l'*amiodarone*, le *vérapamil* et les inhibiteurs du cytochrome, *P450* (CYP3A4) (l'*itraconazole*, le *kétoconazole*, l'*érythromycine*, la *clarithromycine*, la *télithromycine*, les inhibiteurs de la protéase du VIH et la *néfazodone*).

## 1.10 Devis de l'étude

L'étude LovaMIX est une étude ouverte randomisée à devis croisé. Les participants seront divisés par randomisation simple entre le groupe 1 et le groupe 2 (Figure 16) et seront avisés de leur groupe d'appartenance.

**Groupe 1 :** Semaine 0 à 4 : *Lovastatine* 20 mg (1 X par jour le matin)  
 Semaine 4 à 8 : *Lovastatine* 40 mg (1 X par jour le matin)  
 Semaine 8 à 20 : traitement combiné *Lovastatine* 40 mg / *Minocycline* 100 mg (1 X par jour le matin)

**Groupe 2 :** Semaine 0 à 4 : *Minocycline* 50 mg (1 X par jour le matin)  
 Semaine 4 à 8 : *Minocycline* 100 mg (1 X par jour le matin)  
 Semaine 8 à 20 : traitement combiné *Lovastatine* 40 mg / *Minocycline* 100 mg  
 (1 X par jour le matin)

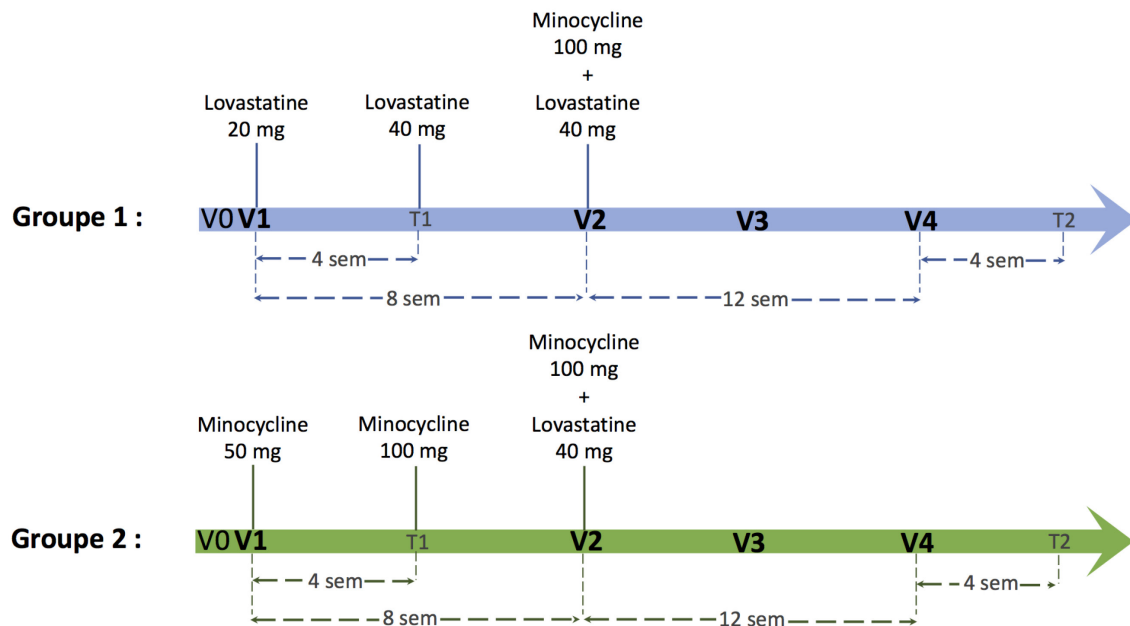


Figure 16. Représentation des deux différents groupes de participants.

## 1.11 Matériel pour évaluer le profil neuropsychologique

### 1.11.1 ABC-C (*Aberrant Behavior Checklist-Community*)

Ce questionnaire évalue la sévérité des comportements anormaux de sujets non-institutionnalisés. L'ABC-C se divise en cinq catégories : léthargie/retrait social, irritabilité, langage inapproprié, hyperactivité et comportement stéréotypé. Il comprend 58 items évalués selon la sévérité des symptômes au cours des 2 dernières semaines sur une échelle de 0 à 3 (0 = ce n'est pas du tout un problème ; 1 = c'est un problème peu important ; 2 = c'est un problème moyennement important ; 3 = c'est un problème très important). Il est complété dans une vingtaine de minutes par le même proche aidant à la V1 et à la V4. Validé par Aman et ses collègues dans une population canadienne-française, l'ABC-C a

une bonne fidélité et validité dans l'évaluation de l'efficacité de médicaments à l'égard des comportements aberrants dans une population d'adultes ou d'enfants ayant une DI (Aman *et al.*, 1985). Il a notamment été utilisé dans plusieurs études pour évaluer l'efficacité de certaines molécules pour traiter le SXF (Paribello *et al.*, 2010 ; Berry-Kravis *et al.*, 2008 ; Jacquemont *et al.*, 2011). Un minimum de score total de l'ensemble des domaines de 20 points est requis pour participer à l'étude.

### **1.11.2 ADAMS (*Anxiety Depression And Mood Scale*)**

Ce questionnaire est utilisé pour évaluer l'anxiété des trois dernières semaines, la dépression et les manies étranges chez les individus ayant des troubles intellectuels. Il comprend 28 items divisés en 5 sous-catégories : les manies et l'hyperactivité, l'humeur, l'interaction sociale, les comportements compulsifs et l'anxiété générale. Il est auto-administré par l'aidant et est d'une durée d'environ 10 minutes. Une étude a même démontré que le niveau de FMR1 est corrélé avec le niveau d'anxiété des individus atteints du SXF (Cordeiro, 2011). Le ADAMS sera utilisé à la V1, à la V2 ainsi qu'à la V4.

### **1.11.3 CGI-S (*Clinical Global Impressions Scale-Severity*) et CGI-I (*Clinical Global Impression Scale*)**

Le CGI-S et le CGI-I sont couramment utilisés en psychopharmacologie pour donner une évaluation rapide du fonctionnement global d'un patient avant, pendant et après le traitement (Berk *et al.*, 2008). Cette évaluation est réalisée par un clinicien, dans le cas de cette étude, par Dr Corbin et Pr Lepage. Utilisés dans bien des études sur le SXF, les CGI sont fondés sur l'examen clinique du patient et des propos rapportés de l'aidant sur l'impact du traitement. Le CGI-S est utilisé avant le traitement (V0) et évalue sur une échelle de 0 à 7 le degré des symptômes et l'impact de ceux-ci sur la capacité fonctionnelle du patient. Un score minimal de 4 est requis au CGI-I pour l'admissibilité à l'étude. Le CGI-I utilise également une échelle de 0 à 7, mais est réalisé dans les visites suivant le début du traitement (V2, V3 et V4). Il évalue l'évolution de la symptomatologie au cours du traitement avec celle relevée initialement.

#### **1.11.4 SCQ (*Social Communication Questionnaire*)**

Le SCQ est un questionnaire utilisé avec des enfants de plus de 4 ans pour le dépistage du trouble du spectre de l'autisme (TSA). Pour l'étude, la version « comportement actuel » évaluant les 3 mois précédents est auto-administrée à l'aidant uniquement à la V0. Cet outil comprend 40 items évalués sur une échelle dichotomique (oui = présence ; non = absence). Le SCQ permet de détecter les manifestations comportementales propres au TSA à travers 3 domaines distincts : les relations sociales, la communication et les comportements restreints, stéréotypés et répétitifs. Ce questionnaire est d'une durée de 10 minutes. Il a été évalué comme ayant une cohérence interne excellente ( $\alpha = .90$ ), une stabilité test-retest adéquate ( $r = .76$ ) et une bonne validité de construit (Chandler *et al.*, 2007 ; Hogrefe, 2014 ; Volkmar *et al.*, 2014). Il a également été validé auprès de la population du SXF (Hall *et al.*, 2010).

#### **1.11.5 SRS (*Social Responsiveness Scale*)**

Le SRS est une échelle de réactivité sociale qui permet de faire la distinction entre les comportements autistiques et les comportements anormaux. Ce questionnaire comprend 65 items se divisant en 5 sous-échelles : la conscience sociale, la communication avec autrui, les capacités cognitives, les motivations sociales et les maniérismes autistiques. Il est d'une durée approximative de 15 minutes et sera auto-administré par l'aidant à la V0, à la V2 et à la V4. Le SRS a été utilisé dans les essais cliniques de l'étude Novartis et celle de Goddard (Goddard *et al.*, 2015).

#### **1.11.6 VINELAND-II**

Le Vineland-II est administré à l'aidant à la V1 et à la V4. Il est utilisé pour évaluer les comportements adaptatifs des participants et pour statuer, dans certains cas, à la présence ou non d'une déficience intellectuelle. Ce test est utilisé de la naissance à l'âge adulte pour évaluer les compétences de communication (expressive, réceptive, écrite), de la vie quotidienne (soins personnels, tâches domestiques, vie en société), la socialisation (relations interpersonnelles, jeu et loisirs, capacité d'adaptation) et pour les enfants de six ans et moins, les compétences motrices globales et fines. Les scores sont divisés en fonction des compétences principales et de ses sous-tests. Chaque score est standardisé en

fonction de l'âge du participant et permet de déterminer le degré d'adaptation du comportement et son âge associé. Le Vineland-II est administré par un neuropsychologue ou un psychométricien aux parents et est d'une durée moyenne de 45 minutes.

#### **1.11.7 WAIS-IV et WISC-IV**

L'évaluation du quotient intellectuel a été réalisée par le WISC-IV (pour les enfants de 6 à 16 ans et 11 mois) et le WAIS-IV (pour les individus âgés de 17 ans et plus), deux tests conceptualisés par Wechsler et ses collègues en 2005\*. Ces tests sont standardisés en fonction de l'âge de l'individu, de sa langue et des normes québécoises. Le WISC-IV et le WAIS-IV présentent des sous-tests verbaux et non-verbaux qui révèlent un profil du fonctionnement intellectuel de l'individu sur plusieurs dimensions, notamment un indice de la mémoire de travail (IMT), un indice de la compréhension verbale (ICV), un indice du raisonnement perceptif (IRP) et un indice de la vitesse de traitement (IVT). Chaque indice comprend différentes tâches principales et supplémentaires. Pour permettre d'établir un diagnostic de déficience intellectuelle, l'évaluation des comportements adaptatifs est obligatoire en complément au résultat du QI (Beail, 2003). La durée de ces deux évaluations est d'environ 1h à 1h30.

### **1.12 Déroulement de l'étude**

L'étude LovaMIX est financée par la Fondation FRAXA et s'effectue sous la supervision du Dr François Corbin, directeur de la Clinique de Référence du X-Fragile du Québec. Elle se déroule sur une période de 24 semaines, à raison de 5 visites (V0, V1, V2, V3 et V4) au Centre de Recherche du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CRCHUS) Fleurimont à Sherbrooke. Dans la plupart des cas, une à deux visites précèdent la V0 afin de préparer adéquatement le patient aux différents examens nécessaires à l'étude. Chaque visite est espacée de 4 semaines, à l'exception de la V2, qui se déroule 8 semaines après la V1. Un suivi téléphonique est fait aux 4<sup>e</sup> et 28<sup>e</sup> semaines de traitement. La figure 17 illustre le déroulement de l'étude. La SMT pour les participants contrôles est fait en dehors des heures cliniques de l'étude.

#### **Visites préparatoires :**

Puisqu'un des volets du projet consiste en un examen en d'imagerie par IRM, une préparation du jeune avec les parents à la maison est requise pour assurer la réussite de cette étape. Considérant les limites de cette population (hypersensibilité aux sons, TSA, battement des mains, TDAH, etc.), cet examen est, dans la majorité, un défi important puisqu'il requiert le silence et l'immobilité complète, comme c'est le cas pour la SMT. Dans le souci d'obtenir du succès à ce niveau, un guide préparatoire (annexe 2) pour l'IRM adapté à la maison a été distribué aux parents avec la capture des sons réels diffusés par l'appareil dans le but d'orienter les séances préparatoires à la passation des expérimentations. C'est grâce à ces outils et par le biais de soutien téléphonique ou audiovisuel que plusieurs participants sont arrivés à la V0 confiants et moins nerveux.

### **Visite de recrutement (V0) :**

La V0 consiste en la visite officielle de recrutement. C'est à ce moment où il y a rencontre avec l'équipe de recherche, explication de l'étude, signature du formulaire de consentement, visite des lieux et installations, prélèvements sanguins, test d'urine et questionnaires (Vineland-II, ABC-C, SRS, SCQ, ADAMS). L'admissibilité aux critères d'inclusion et l'aptitude du participant à réussir son examen en IRM sont également évaluées à ce moment. Pour déterminer les capacités du participant à passer dans l'IRM, un simulateur est mis en place pour tâcher de recréer le plus fidèlement possible l'environnement de l'appareil : effet de confinement à l'aide d'une toile, lit d'hôpital qui monte et descend, séquences de bruits, bouchons auriculaires, jaquette d'hôpital et robe de chambre, antenne, et finalement, miroirs permettant de voir un écran où sont diffusés trois cadrans représentant le temps à accomplir. Le participant doit alors rester immobile et calme pendant environ 25 minutes. Cette visite est d'une durée d'environ 3 à 4 heures.

### **Visite de traitement (V1) :**

La V1 (5h) est très importante puisqu'elle est l'outil de comparaison des résultats avant traitement avec les résultats des autres visites. Elle comprend des prises de sang, l'attribution des médicaments et du carnet de doses, un examen physique, des questionnaires (s'ils n'ont pas été remplis lors de la V0), la SMT et l'IRM. C'est également à cette visite que le participant est affecté à un groupe de façon aléatoire.

**Appel téléphonique (T1) :**

Un médecin ou un membre de l'équipe de l'étude communique avec le parent responsable par téléphone pour faire un suivi sur l'état du participant et s'assurer de la volonté à poursuivre l'étude.

**Visite de traitement (V2) :**

La V2 (3 h) comprend un examen en IRM, la SMT, des prises de sang, des questionnaires (ABC-C, SRS, SCQ, ADAMS), un examen physique et l'attribution des nouveaux médicaments.

**Visite de traitement (V3) :**

La V3 (2 h 30) est une visite de contrôle où un examen physique et un prélèvement sanguin sont effectués pour s'assurer qu'aucun effet adverse au traitement pharmacologique n'est présent. Si l'évaluation du quotient intellectuel est désuète, une nouvelle évaluation est effectuée à ce moment. Le WAIS-IV ou le WISC-IV sont utilisés dépendamment de l'âge de participant. Un rapport complet comprenant l'évaluation des comportements adaptatifs (Vineland-II) est présenté aux parents à la dernière visite (V4).

**Visite de fin de traitement (V4) :**

La V4 (5 h 30) est la dernière visite et comprend des prises de sang, un examen physique, des questionnaires (Vineland-II, ABC-C, SRS, SCQ, ADAMS), la SMT, l'IRM, le bilan global de l'étude, un retour sur les évaluations cognitives faites à la V3, la récupération des médicaments inutilisés et du carnet de dose et les remerciements.

**Appel téléphonique de suivi (T2) :**

Un médecin ou un membre de l'équipe de l'étude communique avec le parent responsable par téléphone pour faire un suivi sur l'état du participant suite à l'étude.

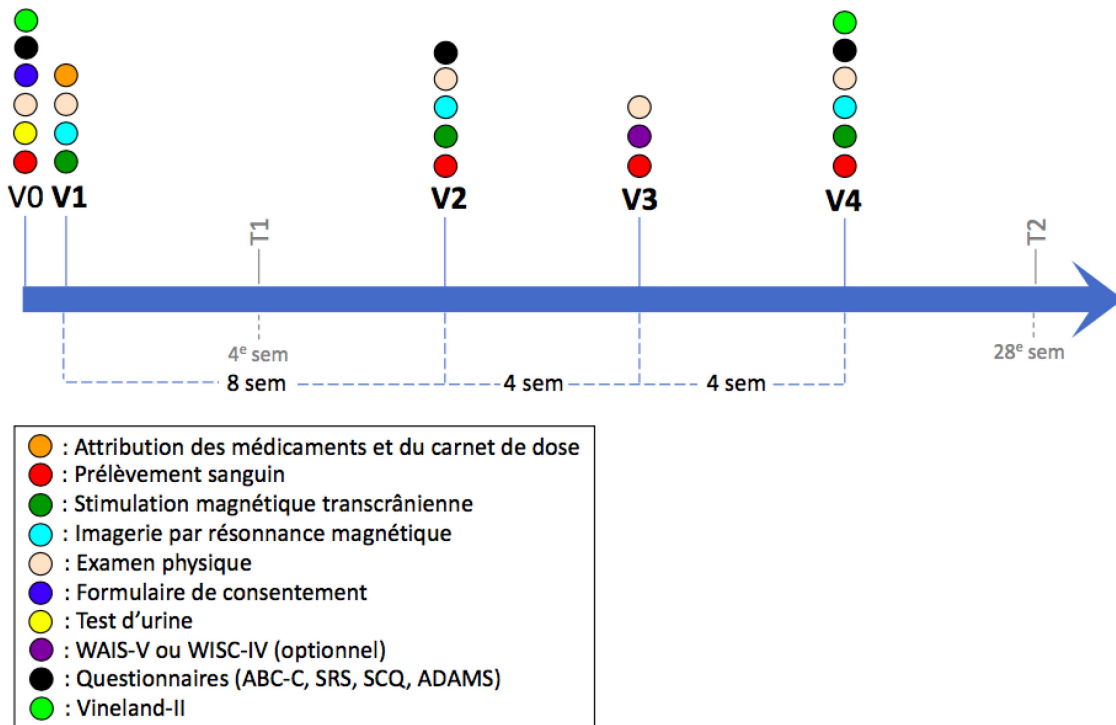


Figure 17. Représentation du déroulement de l'étude.

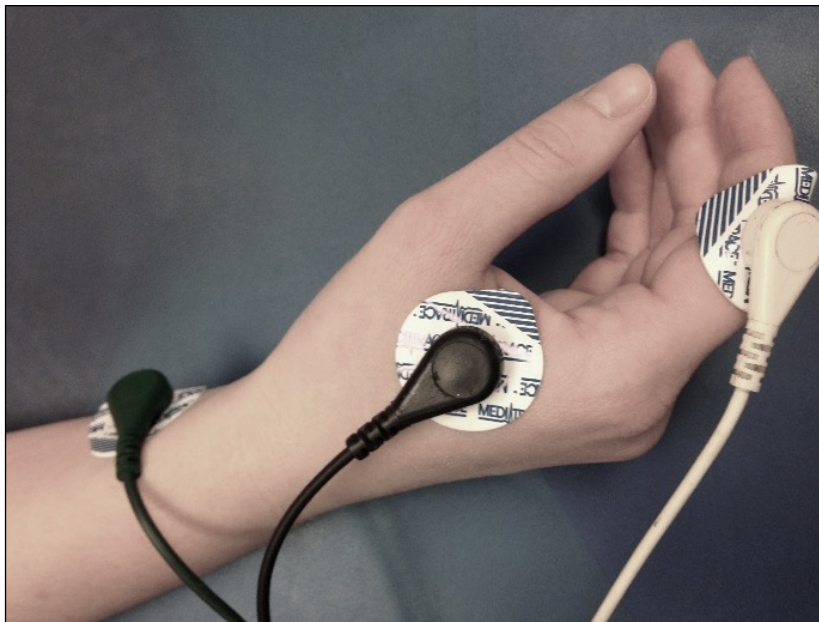
### 1.13 Description détaillée du protocole de la SMT

Une fois le participant assis confortablement sur la chaise d'expérimentation, des questions adaptées (puisque la plupart des participants ne savent pas écrire) du questionnaire de latéralité manuelle d'Edinburgh (Oldfield, 1971) sont posées au participant pour évaluer et noter sa dominance manuelle. Pour uniformiser les résultats et permettre la comparaison avec les écrits scientifiques, les électrodes sont apposées sur le cortex moteur gauche (la mise à la terre est installée sur l'intérieur de l'avant-bras, la cathode est placée sur la première jointure de l'index et l'anode est mise sur le premier muscle interosseux dorsal de la main). À noter qu'aucune différence n'a été décelée en fonction de la latéralité manuelle. Les lunettes pour la neuronavigation sont ensuite mises. Un oreiller est également installé sur les genoux du participant pour faciliter la relaxation musculaire de la main. Ensuite, le *hot spot* (en faisant référence à la région de M1 la plus stable et répondante) est trouvé sur la tête du participant et est enregistré avec l'outil de neuronavigation pour faciliter les déplacements subséquents et optimiser la justesse des



stimulations suivantes. Le seuil moteur est ensuite trouvé sur le *hot spot* et noté sur la fiche clinique du participant. Le CS et le TS sont ensuite calculés en fonction du rMT. Par la suite, 15 PÉM sont d'abord acquis à 120 % du seuil moteur suivis de tous les autres paramètres, soit la LICI (100 ms), la SICI (3 ms), la CSP (120 % du rMT ; 20 % de la contraction maximale) et l'ICF (10 ms), effectués 15 fois aussi chacun, mais de manière aléatoire. Une fois l'acquisition des EMGs accomplie, les électrodes et les lunettes de neuronavigation sont retirées. Pour assurer la qualité des réponses obtenues, l'expérimentateur vérifiait à chaque stimulation que l'activité EMG était quasi-nulle. Dans le cas contraire, une rétroaction était fournie au participant et une pulsion supplémentaire était effectuée. L'activité EMG pré-stimulation a aussi été analysée suite à la passation de la SMT. En dehors des stimulations déjà notées comme devant être rejetées en raison de l'activité EMG trop grande, une dizaine de pulsions ont été retirées subséquemment.

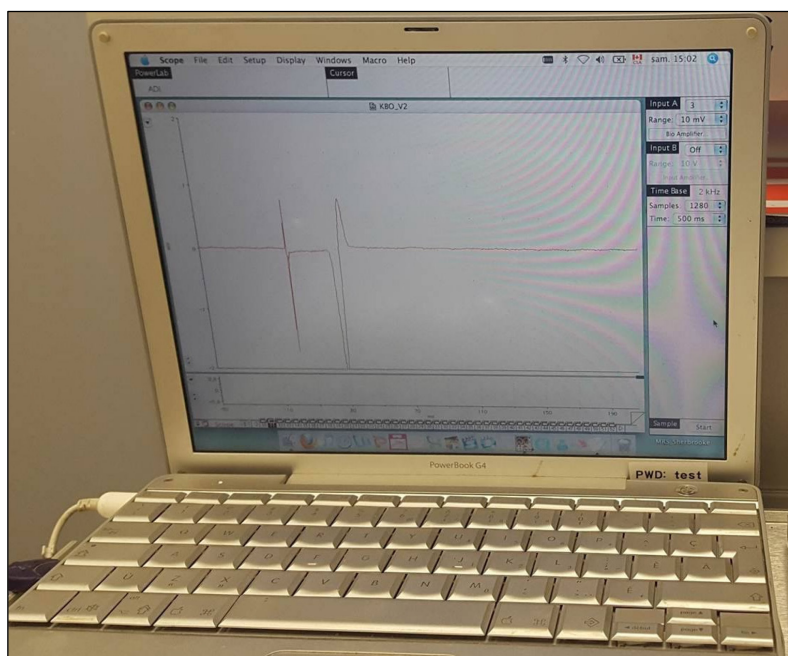
#### 1.14 Équipement de la stimulation magnétique transcrânienne



**Figure 18.** Électrodes installées sur la main droite au premier interosseux dorsal (FDI). Électrode de mise à la terre (vert) placée sur l'avant-bras antérieur ; électrode anode (noir) placée le premier interosseux dorsal de la main droite ; électrode cathode (blanc) placée sur l'interphalangienne proximal de l'index en latéral (position anatomique).



**Figure 19.** Interface *Powerlab 4/20* connectée aux 3 électrodes et à l'ordinateur *Macintosh*. Permet de faire le relais entre les électrodes et l'ordinateur *Macintosh* pour faire la visualisation et l'enregistrement des PÉM via le logiciel *Scope 4, 2005*.



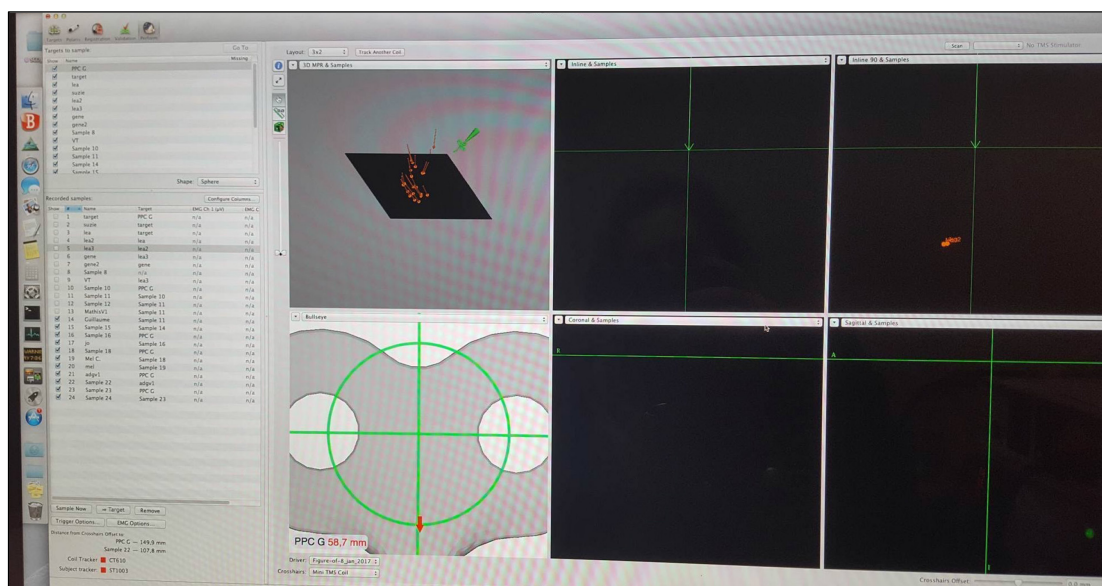
**Figure 20.** Logiciel *Scope 4 2005* sur ordinateur *Macintosh*. Permet de visualiser les PÉM.



Figure 21. *Magstim Bi-stim*.



Figure 22. Lunettes de neuronavigation avec marqueurs détectables par le *Polaris*.



**Figure 23. Ordinateur Macintosh projetant le logiciel Brainsight version 2.2.12, source : *Rogue Research Inc, Montréal, Canada.***



**Figure 24. Caméra *Polarix* avec senseur optique de positionnement.**





**Figure 25. Préamplificateur CED 1902 QUAD-System, Cambridge Electronic Design Limited, Cambridge, Angleterre.**

## ARTICLE SCIENTIFIQUE

**Titre :** Excitation/inhibition imbalance in patients with Fragile-X syndrome

**Auteurs de l'article :** Florence Morin-Parent, Camille Champigny, François Corbin et Jean-François Lepage

**Statut de l'article :** En processus d'appel suite à une première ronde de révision, JAMA Psychiatry

**Avant-propos :** Pour cet article, j'ai contribué en faisant la collecte des données, leurs analyses, en plus de participer à leur interprétation et à la rédaction du manuscrit.

**Résumé :** Le syndrome du X-Fragile (SXF) est une maladie orpheline et la première cause héréditaire de la déficience intellectuelle et du trouble du spectre autistique. Bien que son pronostic soit relativement bien connu, il n'existe jusqu'à présent aucun traitement pour modifier l'évolution naturelle du syndrome. De plus, l'absence de marqueurs objectifs pour quantifier la réponse aux interventions nuit à la découverte de traitements efficaces. Chez le modèle animal du SXF, la normalisation du ratio excitation/inhibition constitue l'un des indicateurs privilégiés de la réponse au traitement. Or, l'absence de données quant aux mécanismes d'inhibition et d'excitation chez l'humain empêche l'utilisation de ce marqueur à des fins cliniques. *Objectif :* L'objectif est de caractériser la neurophysiologie du SXF en documentant les processus d'excitation et d'inhibition neuronale. *Méthode :* La stimulation magnétique transcrânienne est utilisée pour évaluer les mécanismes neurophysiologiques d'inhibition et d'excitation corticale des individus atteints du SXF et les comparer à ceux d'individus non atteints. *Résultats :* Les résultats ont démontré que les participants atteints du SXF, en comparaison aux contrôles, présentent des altérations dans le système glutamatergique et dans les mécanismes des récepteurs GABA<sub>a</sub> et GABA<sub>b</sub>. Par ailleurs, chez les individus atteints du SXF, le niveau de FMRP corrèle avec le seuil moteur, une mesure de l'excitabilité synaptique médiée par les rNMDA. *Conclusion :* Ces résultats sont les premiers à démontrer l'existence du déséquilibre des mécanismes inhibiteurs et excitateurs associés au SXF chez l'humain. Ils mettent également en évidence la nécessité de poursuivre les recherches évaluant les impacts neurophysiologiques du SXF afin d'établir la correspondance claire entre les biomarqueurs utilisés chez les modèles animaux et les altérations observées chez l'humain.

## **Excitation/inhibition imbalance in patients with Fragile-X syndrome**

Florence Morin-Parent<sup>1,2</sup>, Camille Champigny<sup>2,3</sup>, François Corbin<sup>2,3</sup>, Jean-François Lepage<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Faculty of Medicine and Health Sciences, Sherbrooke University, Canada

<sup>2</sup> Sherbrooke University Research Center, Canada

<sup>3</sup>Department of Biochemistry, Faculty of Medicine and Health Sciences, Sherbrooke University, Canada

Number of words in main text : 567

Number of figures : 1

Number of tables : 1

### Corresponding author

Jean-Francois Lepage, PhD

Department of Pediatrics

Faculty of Medicine and Health Sciences

Sherbrooke University

3001-12<sup>th</sup> Avenue North.

Sherbrooke (Québec) J1H 5N4

Phone. 819-821-8000, ext. 71020

Email. [jean-francois.lepage@usherbrooke.ca](mailto:jean-francois.lepage@usherbrooke.ca)

## Introduction

Imbalance between excitatory and inhibitory mechanisms is a hallmark of animal models of Fragile-X syndrome (FXS), where its correction is taken as evidence for treatment efficacy<sup>1</sup>. However, there is no direct evidence in humans supporting the existence of an excitation/inhibition imbalance in cortical circuits of FXS, generating a gap in translational research that undermines the value of this putative biomarker for clinical trials. To address this, we used transcranial magnetic stimulation (TMS) to investigate the integrity of the main excitatory and inhibitory neurotransmitters in patients with a molecular diagnosis of FXS. We observed marked neurophysiological alterations in FXS coherent with the excitation/inhibition imbalance hypothesis, including increased presynaptic GABA<sub>B</sub> activity of inhibitory circuits, which has immediate implications for clinical research.

## Methods

The study was approved by the IRB of the Sherbrooke University Hospital Research Center (CHUS). Nineteen patients with a molecular diagnosis of FXS were recruited from the Quebec Fragile-X Referral Clinic (Table 1); one patient was excluded because of technical EMG baseline issues. Eighteen age and sex-matched controls were recruited via public ads. TMS was performed with a Magstim BiStim-2 using a 70mm figure-of-eight coil positioned over the left primary motor cortex. TMS-induced motor evoked potentials were recorded from the contralateral first dorsal interosseus with surface electrodes. Short interval intracortical inhibition (SICI; ISI: 3ms) and long-interval intracortical inhibition (LICI; ISI: 100ms) were used to measure postsynaptic GABA<sub>A</sub> inhibition and presynaptic GABA<sub>B</sub> inhibition, respectively<sup>2</sup>. Excitatory glutamatergic activity was assessed using



intracortical facilitation (ICF; ISI: 12ms). These measures, as well as resting motor threshold, were obtained using published protocols<sup>3</sup>.

## Results

Between group differences were assessed with independent t-tests. FXS and controls did not differ regarding the minimal TMS intensity to induce motor responses (resting motor threshold; ( $t(34) = 0.444$ ,  $p = 0.660$ ) or the amplitude of baseline motor evoked potential ( $t(34) = 0.472$ ,  $p = 0.640$ ). However, FXS patients showed increased ICF ( $t(34) = 2.159$ ,  $p = 0.038$ ), increased LICI ( $t(34) = 2.622$ ,  $p = 0.013$ ), and a trend for reduced SICI ( $t(34) = 2.030$ ,  $p = 0.050$ ) in comparison to controls (Figure 1). Correlation analysis showed that FXS patients with less SICI showed larger ICF ( $r^2 = 0.804$ ,  $p = 0.004$ ), indicating a link between altered inhibitory and excitatory mechanism at the postsynaptic level. Because TMS measures are sensitive to several pharmacological agents<sup>2</sup>, we conducted additional tests to assess whether FXS patients using psychotropic medications ( $n = 8$ ) differed from non-user patients ( $n = 10$ ); all tests were not statistically significant (Mann-Whitney-Wilcoxon, all  $p > 0.27$ ).

## Discussion

This is the first direct evidence of neuronal excitation/inhibition imbalance in humans with FXS. Our results of increased excitatory mechanisms and hypoactive GABA<sub>A</sub> action at the postsynaptic level match what is seen in Fmr1-KO animals<sup>4</sup>, supporting the translational validity of these neuropathophysiological markers for clinical research. Unexpectedly, FXS patients showed increased presynaptic GABA<sub>B</sub> function of inhibitory circuits, a trait that could contribute to the occurrence of hyperexcitability. Presynaptic GABA<sub>B</sub> receptors

are involved in auto-inhibition, a mechanism that motivated the use of GABA<sub>B</sub> agonists to inhibit glutamate release at excitatory terminals in an attempt to decrease circuit excitability in FXS<sup>5</sup>. However, at GABAergic neurons, this same process likely promotes excitability by reducing GABA release<sup>6</sup>. This paradoxical effect on excitatory and inhibitory neurons, combined with the enhanced presynaptic GABA<sub>B</sub> function of inhibitory circuits shown here, may explain, at least in part, the mitigated efficacy of GABA<sub>B</sub> agonists for FXS. These results highlight the necessity of detailing the neurophysiological impacts of FXS in humans in order better to predict the translational value of molecules and accelerate the discovery of efficacious treatments for FXS.

## **Acknowledgements**

This work was supported by grants from FRAXA Foundation (FC) and the Fonds de la Recherche du Québec-Santé (JL). FP is supported by a graduate scholarship from the *Fondation du Grand Défi Pierre-Lavoie*. We thank Kevin Whittingstall, PhD, and Hugo Théoret, PhD, for their feedback on the manuscript. No funding was received for these contributions.

## References

1. Richter JD, Bassell GJ, Klann E. Dysregulation and restoration of translational homeostasis in fragile X syndrome. *Nat Rev Neurosci.* 2015;16(10):595-605.
2. Ziemann U, Reis J, Schwenkreis P, et al. TMS and drugs revisited 2014. *Clinical Neurophysiology.* March 2015:1-22.
3. Lepage J-F, Clouchoux C, Lassonde M, Evans AC, Deal CL, Théoret H. Abnormal motor cortex excitability is associated with reduced cortical thickness in X monosomy. *Hum Brain Mapp.* 2013;34(4):936-944.
4. Franco LM, Okray Z, Linneweber GA, Hassan BA, Yaksi E. Reduced Lateral Inhibition Impairs Olfactory Computations and Behaviors in a Drosophila Model of Fragile X Syndrome. *Current Biology.* 2017;27(8):1111-1123.
5. Henderson C, Wijetunge L, Kinoshita MN, et al. Reversal of Disease-Related Pathologies in the Fragile X Mouse Model by Selective Activation of GABAB Receptors with Arbaclofen. *Science Translational Medicine.* 2012;4(152):152ra128-152ra128.
6. Wahlstrom-Helgren S, Klyachko VA. GABA-B receptor-mediated feed-forward circuit dysfunction in the mouse model of fragile X syndrome. *The Journal of Physiology.* 2015;593(22):5009-5024.

## Table and Figure Captions

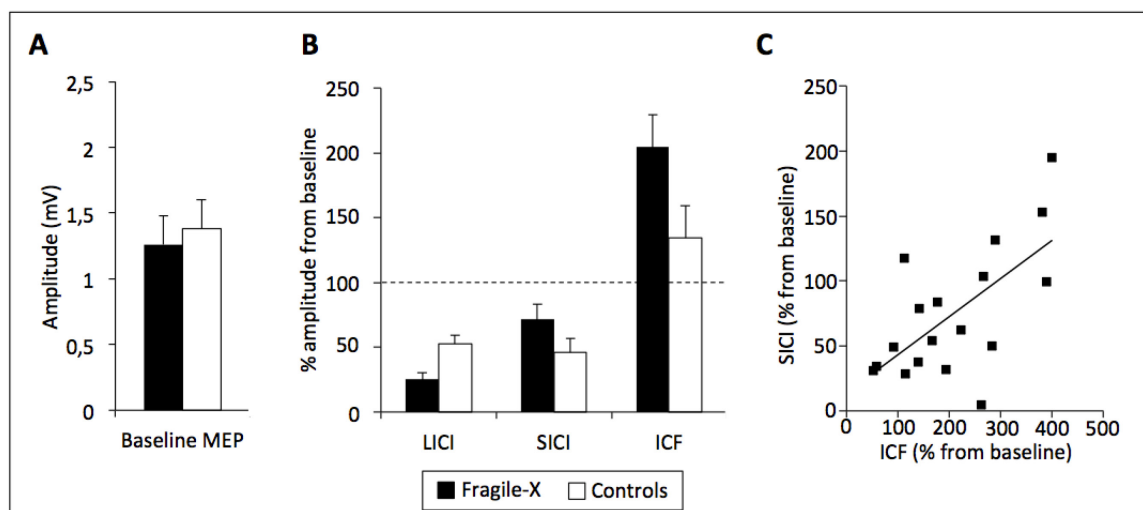
**Table 1.** Sample characteristics. Groups did not differ on age or gender composition. (SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors)

**Figure 1.** TMS results. FXS and control groups did not differ regarding baseline MEP amplitude (**A**), but differed significantly on measures probing excitatory and inhibitory mechanisms (**B**). Image **C** shows the relationship between SICI and ICF in FXS patients (FXS, Fragile-X syndrome; LICI, long intracortical inhibition; SICI, short-intracortical inhibition; ICF, intracortical facilitation).

**Table 1.**

Characteristics	FXS N=18	Controls N=18
Age in years (mean, IQR)	23.67 (7.50)	23.28 (4.50)
Intellectual disability (n, %)	18 (100%)	-
Gender		
Male	16 (89%)	16 (89%)
Female	2 (11%)	2 (11%)
Mutation (n, %)		
Full	16 (89%)	-
Mosaic	2 (11%)	-
Number of psychoactive medication (n, %)		
None	10 (55%)	18 (100%)
One	4 (22.5%)	-
Two or more	4 (22.5%)	-
Type of psychoactive medication (n, %)		
Stimulants	2 (11%)	-
Antipsychotics	4 (22.5%)	-
SSRIs	5 (28%)	-

**Figure 1.**



## RÉSULTATS SUPPLÉMENTAIRES

Comme le format de l'article scientifique soumis était court, et que celui-ci portait sur l'objectif 1, certains résultats n'ont pu y être mentionnés. Ce chapitre se veut donc un complément des données n'ayant pas été abordées dans le chapitre 4. Notamment, les résultats des paramètres de la SMT pendant le traitement (V2) et à la fin du traitement (V4) seront détaillés (objectif 2) ainsi que le portrait neuropsychologique de la population X-Fragile à l'étude (objectif 3). Certains participants ne font pas partie des analyses statistiques précédemment mentionnées puisque le recrutement s'est poursuivi depuis la soumission de l'article. Toutes les corrélations sont des corrélations de Pearson, tandis que les comparaisons de moyennes sont des ANOVAs à mesures répétées avec la correction de Greenhouse-Geisser.

### 1.15 Description de l'échantillon

L'échantillon comprend 23 personnes avec le diagnostic moléculaire du SXF, dont 3 filles ( $M$  âge = 16,67,  $\acute{E}-T$  = 3,21) et 20 garçons ( $M$  âge = 24,79,  $\acute{E}-T$  = 6,89). Deux participants ont abandonné l'étude avant la V2, un pour des raisons d'indisponibilité et l'autre pour des difficultés vécues par les parents à faire prendre la médication à leur enfant. Onze participants font partie du groupe 2 (*Minocycline* en premier), les 12 autres étant dans le groupe 1 (*Lovastatine* en premier). Parmi les participants, 1 participant (garçon) a un profil mosaïque et 1 participante (fille) a une mutation ponctuelle, tous les autres présentent une mutation complète avec méthylation. Treize participants montrent un niveau indétectable de FMPR, huit participants présentent un taux de FMRP détectable ( $M$  = 14,17 pg par million de plaquettes,  $\acute{E}-T$  = 9,34) et le taux de FMRP est indisponible pour deux participants. Seulement 1 des participants est d'origine afro-américaine, les autres étant tous caucasiens. Parmi ceux prenant de la médication, six prennent des antidépresseurs, quatre des antipsychotiques, un des agonistes alpha-2 et 3 des stimulants ; aucune différence statistiquement significative n'a été observée sur la base de ces particularités. Le tableau 6 présente un résumé des différentes caractéristiques de chaque participant.



Participants	Sexe	Âge (M)	Mutation	Quantité de FMRP (pg par millions de plaquettes)	Type de médicaments consommés (n)	QI
X-fragile						
01	M	20	Complète	0	Antidépresseur (1) Antipsychotique (2)	NA
02	M	40	Complète	0	-	NA
03	M	26	Complète	0	-	52
04	M	18	Complète	0	-	40
05	F	18	Complète	7,72	-	40
06	M	35	Complète	0	Antidépresseur (1)	40
07	M	22	Complète	0	-	40
08	M	28	Complète	0	Antidépresseur (1) Antipsychotique (2)	43
09	M	21	Mosaïque	12,72	-	42
10	M	26	Complète	0	Antidépresseur (1)	70
11	M	26	Complète	8	-	42
12	M	27	Complète	0	-	51
13	M	20	Complète	6,41	-	NA
14	M	27	Complète	0	-	40
15	M	14	Complète	8,37	Antipsychotique (1) Stimulant (1)	NA
16	M	13	Complète	0	Stimulant (1)	48
17	M	26	Complète	0	Antidépresseur (1)	56
18	M	22	Complète	4,60	-	55
19	M	25	Complète	0	-	NA
20	F	13	Complète	9,59	Stimulant (1)	NA
21	M	24	Complète	0	Antidépresseur (1) Antipsychotique (1) Agoniste (1)	NA
22	F	19	Ponctuelle	24,91	-	74
23	M	35	Complète	NA	NA	NA
Contrôle						
		2F;19M	M = 24,5	-	-	

**Tableau 6.** Tableau récapitulatif des caractéristiques de chaque participant à l'étude.

### 1.16 Résultats de la SMT de la V1, V2 et V4

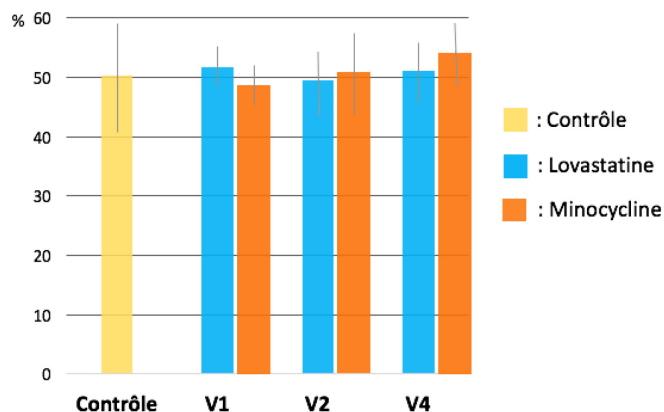
De façon globale, les résultats de l'étude LovaMIX ont démontré que suite à la prise de *Minocycline* et de *Lovastatine* en thérapie combinée, l'inhibition GABAergique était

augmentée chez les participants atteints du SXF. La structure d'analyse compare la V1 avec la V2 puisque chaque groupe débutait avec une médication différente (groupe 1 : *Lovastatine* ; groupe 2 : *Minocycline*). Il est alors intéressant d'évaluer si après 8 semaines, des changements sont survenus. Aucune analyse n'a été effectuée avec la V3 puisqu'elle est une visite de contrôle. Ensuite, la comparaison entre la V2 et la V4 sert à évaluer si des changements neurophysiologiques sont décelables dans cette période de temps (entre la 8<sup>e</sup> semaine et la 20<sup>e</sup> semaine) dans les analyses. Finalement, la comparaison entre la V1 et la V4 permet d'évaluer si le type de molécule consommé dès le départ a une incidence sur les résultats des 20 semaines plus tard. Ces comparaisons sont également intéressantes puisqu'elles offrent un plan d'ensemble sur les résultats obtenus étant donné que le design expérimental de la V1 est le même qu'à la V4.

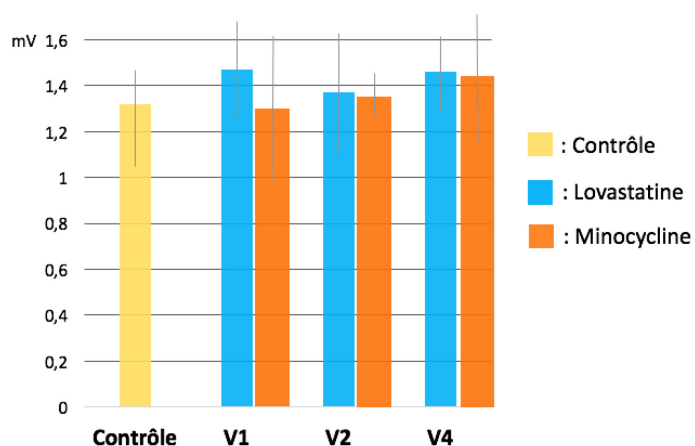
Plus précisément, pour l'évolution du traitement de la V1 à la V2 entre les groupes, des ANOVAs à mesures répétées ont démontré qu'il n'y a pas de différence sur le rMT ( $p = 0,55$ ), les PÉM de base ( $p = 0,51$ ), la LICI ( $p = 0,84$ ), l'ICF ( $p = 0,59$ ) et la CSP ( $p = 0,32$ ) (graphiques 1, 2, 3, 5, 6). Cependant, la SICI s'est avérée marginalement différente sur le facteur temps entre la V1 et la V2 ( $F(1,15) = 4,53$ ,  $p = 0,05$ ), sans toutefois révéler d'effet de groupe ( $p = 0,89$ ) ou d'interaction entre les facteurs ( $p = 0,37$ ) (graphique 4).

Pour ce qui est de la V2 à la V4, les analyses n'ont pas révélé de différence sur le facteur temps pour le rMT ( $p = 0,24$ ), les PÉM de base ( $p = 0,38$ ), la LICI ( $p = 0,13$ ), la SICI ( $p = 0,73$ ) et l'ICF ( $p = 0,86$ ). Cependant, la CSP montre un changement significatif sur le facteur temps entre la V2 et la V4 ( $F(1,12) = 4,80$ ,  $p < 0,05$ ), sans effet de groupe ou d'interaction (graphique 6).

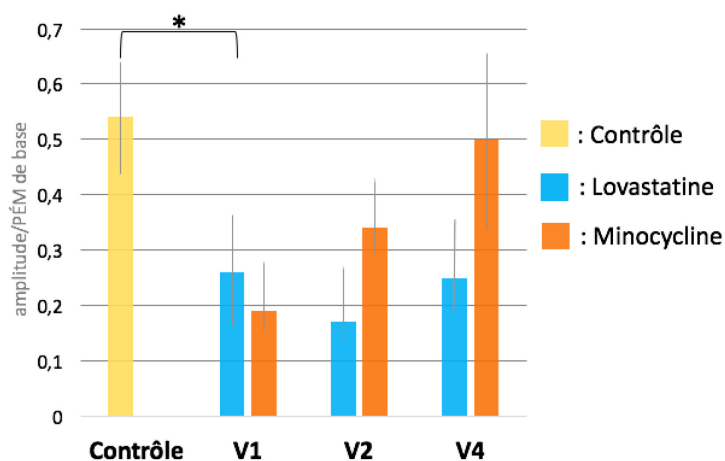
Pour la comparaison entre la V1 et la V4 entre les deux groupes, aucune différence n'a été démontrée sur le rMT ( $p = 0,11$ ), les PÉM de base ( $p = 0,66$ ), la LICI ( $p = 0,39$ ), l'ICF ( $p = 0,91$ ) et la CSP ( $p = 0,47$ ), excepté un effet sur la SICI ( $F(1,13) = 8,71$ ,  $p < 0,05$ ) (graphique 4).



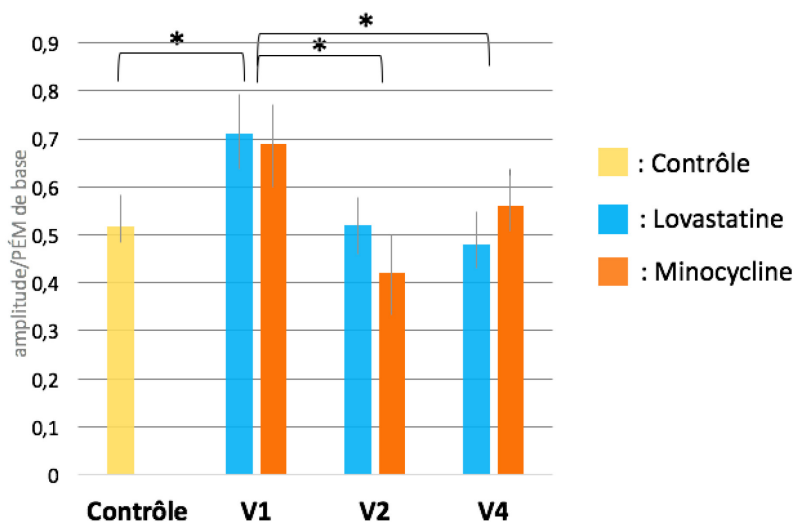
**Graphique 1. Résultats du paramètre rMT à la V1, V2 et V4 des participants atteints du SXF et des participants contrôles.**



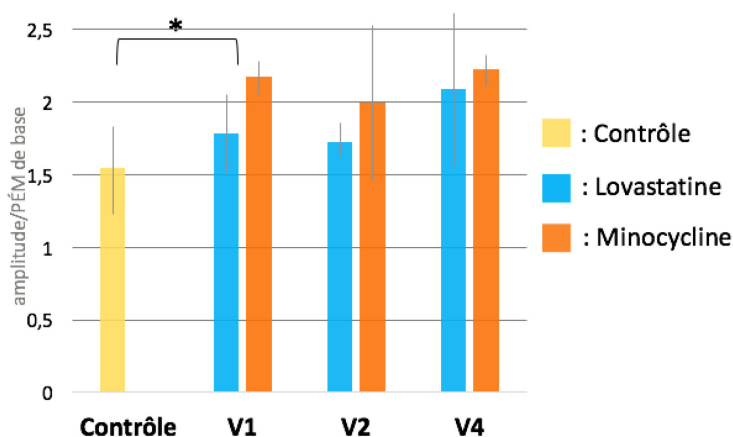
**Graphique 2. Résultats du paramètre des PÉM de base à la V1, V2 et V4 des participants atteints du SXF et des participants contrôles.**



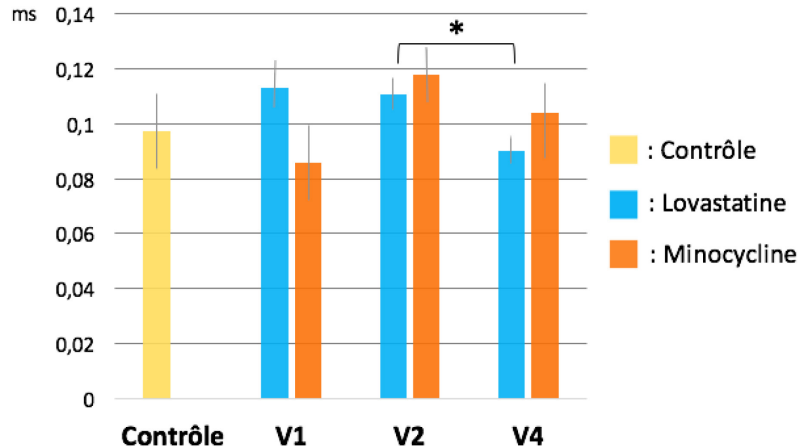
**Graphique 3. Résultats du paramètre LICI à la V1, V2 et V4 des participants atteints du SXF et des participants contrôles.  $*p < 0,05$**



**Graphique 4. Résultats du paramètre SICI à la V1, V2 et V4 des participants atteints du SXF et des participants contrôles.  $*p < 0,05$**



**Graphique 5. Résultats du paramètre ICF de la V1, V2 et V4 des participants atteints du SXF et des participants contrôles.  $*p < 0,05$**



**Graphique 6. Résultats du paramètre CSP de la V1, V2 et V4 des participants atteints du SXF et des participants contrôles.**

## 1.17 Portrait neuropsychologique de l'échantillon

Bien que les questionnaires aient conduit à certains résultats significatifs, aucune mesure de la sévérité de la symptomatologie ne corrèle avec les anomalies décelées par la SMT.

### 1.17.1 ABC-C

Pour l'ABC-C, les résultats ont démontré que la moyenne du score global est de 48,38 ( $\acute{E}$ - $T$  = 10,93 ;  $Min$  = 7 ;  $Max$  = 92), tous les participants ayant obtenu plus de 20 points, un critère d'inclusion à l'étude. Cette valeur correspond au score minimal requis pour affirmer la présence de comportements anormaux (Sansone, *et al.*, 2013). Pour interpréter ces résultats, il faut considérer que plus le score est haut, plus la sévérité des comportements anormaux est élevée. Les moyennes des cinq sous-échelles ont également été effectuées : léthargie/retrait social ( $M$  = 17,85,  $\acute{E}$ - $T$  = 19,71), irritabilité ( $M$  = 6,52,  $\acute{E}$ - $T$  = 5,37), langage inapproprié ( $M$  = 5,86,  $\acute{E}$ - $T$  = 3,00), hyperactivité ( $M$  = 11,  $\acute{E}$ - $T$  = 6,37) et comportement stéréotypé ( $M$  = 7,14,  $\acute{E}$ - $T$  = 4,79), des résultats indicatifs de difficultés dans chacune des sphères étudiées.

### 1.17.2 ADAMS

L'ADAMS repose uniquement sur un seul score global. Les analyses ont démontré que la moyenne des participants est de 28,57 ( $\acute{E}$ - $T$  = 14,29 ;  $Min$  = 6 ;  $Max$  = 51), alors qu'un

score à 10 et plus est associé à une anxiété globale problématique chez des participants sans TSA et à 14 et plus pour ceux ayant un TSA (Hermans *et al.*, 2012). D'autres analyses ont également démontré que le ADAMS corrèle positivement avec 4 des sous-catégories du SRS : la communication avec autrui ( $r = .80, p < 0,05$ ), les capacités cognitives ( $r = .51, p < 0,001$ ), les motivations sociales ( $r = .53, p < 0,05$ ) et les maniérismes autistiques ( $r = .52, p < 0,05$ ) ; le score global étant presque significativement corrélé avec le score global du SRS ( $r = .48, p = 0,052$ ). Ce qui laisse présager que plus l'individu est anxieux, plus son niveau de réactivité sociale est élevé sous ces 4 sous-catégories.

### 1.17.3 CGI-S

La moyenne globale du CGI-S est de 4,22 ( $\acute{E}-T = 0,44$  ;  $Min = 4$  ;  $Max = 5$ ), positionnant donc la majorité des participants dans l'énoncé : « modérément malade ». Des analyses démontrent que le score du CGI-S corrèle négativement avec le QI ( $r = -.53, p < 0,05$ ), c'est-à-dire que plus le résultat du CGI-S est élevé, donc plus problématique, moins le QI est élevé.

### 1.17.4 SCQ

Pour le SCQ, la moyenne totale des participants est de 19,67 ( $\acute{E}-T = 6,30$  ;  $Min = 8$  ;  $Max = 28$ ), alors qu'un score de 15 et plus est considéré comme étant prédictif d'un TSA. Pour mieux interpréter les données, plus le score est haut, plus les comportements propres au TSA sont présents ; les résultats ayant été entrés à 0 pour un *non* et 1 pour un *oui*.

### 1.17.5 SRS

Les analyses effectuées avec les données du SRS ont démontré que la moyenne globale est de 157,95 ( $\acute{E}-T = 21,51$  ;  $Min = 109$  ;  $Max = 186$ ), un score supérieur à 84,0 étant suggestif de la présence d'un TSA et d'un haut niveau de réactivité sociale (Aldridge *et al.*, 2011). Pour les moyennes des sous-catégories, la conscience sociale est à 19,62 ( $\acute{E}-T = 2,13$ ), la communication avec autrui est à 50,52 ( $\acute{E}-T = 8,65$ ), les capacités cognitives sociales sont à 30,48 ( $\acute{E}-T = 4,77$ ), les motivations sociales sont à 27,05 ( $\acute{E}-T = 4,27$ ) et les maniérismes autistiques sont à 30,29 ( $\acute{E}-T = 6,75$ ). Pour interpréter ces résultats, il faut considérer que

plus le score est élevé, plus le niveau de réactivité sociale est élevé, donc problématique. Toutes les échelles indiquent des capacités sous la norme.

#### **1.17.6 VINELAND-II**

Pour le Vineland-II, la moyenne totale est de 157,90 ( $\bar{E}-T = 42,58$  ;  $Min = 88$  ;  $Max = 210$ ). Les moyennes des sous-échelles ont également été analysées : compétences de communication ( $M = 38$ ,  $\bar{E}-T = 19,94$ ), de la vie quotidienne ( $M = 60,48$ ,  $\bar{E}-T = 13,54$ ) et de socialisation ( $M = 59,43$ ,  $\bar{E}-T = 15,72$ ). D'autres analyses ont démontré que le niveau de FMRP corrèle positivement avec le score global du VINELAND-II ( $r = .59$ ,  $p < 0.05$ ). Autrement dit, plus le niveau de FMRP est élevé, plus le niveau des comportements adaptatifs est élevé. Une autre analyse a démontré que l'âge est corrélé négativement avec le VINELAND-II, c'est-à-dire que plus le participant est jeune, plus les comportements adaptatifs sont élevés.

#### **1.17.7 WAIS-IV et WISC-IV**

La moyenne globale du QI des participants ayant passé le WAIS-IV ou le WISC-IV est de 49,44 ( $\bar{E}-T = 10,58$  ;  $Min = 40$  ;  $Max = 74$ ). Selon la courbe de normalité de Weschler, la majorité des participants se situent dans la catégorie de déficience intellectuelle sévère. Les analyses ont démontré que le niveau de FMRP corrèle positivement avec le QI ( $r = .74$ ,  $p < 0,001$ ). En d'autres mots, plus la quantité de FMRP est élevée, plus le QI est élevé. Le QI corrèle aussi positivement avec certaines sous-catégories du VINELAND-II, notamment avec la communication écrite ( $r = .48$ ,  $p = 0,052$ ), les habiletés de la vie quotidienne au niveau personnel ( $r = .52$ ,  $p < 0,05$ ) et par rapport à la communauté ( $r = .80$ ,  $p < 0,001$ ).

## DISCUSSION

Le SXF a depuis longtemps, été porteur d'espoir quant à la possibilité de prévenir ou de traiter les déficits classiques du TSA grâce à la pharmacologie. Toutefois, l'absence d'efficacité claire dans les nombreux essais cliniques effectués jusqu'à présent a engendré plusieurs questionnements quant au choix de médication et à l'approche idéale pour modifier un système complexe impliquant plusieurs voies biochimiques altérées. Pareillement, le développement d'outils objectifs pour la quantifier les changements induits par la médication est un enjeu central dans la recherche clinique sur le SXF (Mullard, 2015 ; Berry-Kravis *et al.*, 2013). Contrairement aux modèles animaux, il n'existe chez l'humain aucune mesure normalisée et objective témoignant de l'efficacité des traitements pharmacologiques. Cette problématique, incluant la variabilité du phénotype du SXF et les fluctuations symptomatiques de ces individus, complique d'autant plus la mesure et l'évaluation de la réponse au traitement. L'étude LovaMIX visait à offrir un portrait détaillé de la neurophysiologie et de la neuropsychologie du SXF dans le but d'en cerner les particularités, d'évaluer les changements de celles-ci suite à un traitement expérimental et d'éveiller l'intérêt sur des approches alternatives de traitements et de mesures de la réponse à ceux-ci.

### 1.18 Objectif 1 : Description du profil neurophysiologique du SXF

Comme rapporté dans le chapitre 3, les paramètres utilisés dans le protocole de la SMT permettent de dégager un profil neurophysiologique différent pour les participants atteints du SXF comparativement au groupe contrôle, excepté sur quelques mesures, dont les PÉM de base et le rMT. Le fait que les PÉM de base ne diffèrent pas entre les groupes ne fait que renforcer la validité des autres résultats. Aussi, comme cette mesure reflète l'excitabilité corticale, il se peut qu'elle ne soit pas la plus sensible pour déceler une possible différence entre les groupes à ce niveau. Afin d'optimiser la mesure de l'excitabilité corticale au repos, il aurait été utile d'effectuer une courbe d'intensité-réponse (courbe *input/output*), dans laquelle des stimuli d'intensité croissante sont administrés sur M1 et la réponse électromyographique obtenue quantifiée (Gangitano *et al.*, 2002). Cependant, cette mesure est longue à obtenir et aurait nécessité l'administration d'une



cinquantaine de stimuli supplémentaires à un protocole déjà chargé. Pour ce qui est du rMT, le fait qu'il reflète l'excitabilité cortico-spinale est peut-être une raison explicative de l'absence de différences sur cette mesure. Néanmoins, des différences notables ont été observées sur plusieurs paramètres de la SMT. De façon globale, les participants atteints du SXF semblent montrer une suractivation des récepteurs glutamatergiques (quantifiée par l'ICF), une hyperactivation des mécanismes des récepteurs GABA<sub>B</sub> (quantifiée par la LICI) et une tendance vers l'hypoactivation des mécanismes des récepteurs GABA<sub>A</sub> (quantifiée par la SICI). Mis ensemble, ces résultats montrent pour la première fois chez l'humain avec le SXF, un déséquilibre entre les mécanismes inhibiteurs et excitateurs déjà observés chez la souris *KO FMR1* (Franco *et al.*, 2017), appuyant ainsi la validité translationnelle de ces marqueurs neuropathophysiologiques. Ces résultats appuient l'utilité de la SMT dans l'étude de la neurophysiologie du SXF et dans la recherche de biomarqueurs neurophysiologiques propres à cette maladie.

Depuis 2004 (Bear, 2004), l'essentiel des efforts de recherche sur le SXF a été consacré à accroître la compréhension des altérations induites par l'hyperactivité présumée des récepteurs mGluR-5 et leurs impacts sur la pathophysiologie du syndrome. Conséquemment, les interventions de traitement se sont essentiellement orientées vers la modulation de ces mécanismes. En comparaison, beaucoup moins d'intérêt et d'efforts ont été dirigés vers les potentiels effets d'une inhibition synaptique déficiente sur les circuits excitateurs, fonction tenue par les récepteurs GABA<sub>B</sub>. Bien que le rôle exact des mécanismes des récepteurs GABAergiques dans la pathophysiologie du SXF demeure encore mal compris, à la lumière de récentes études, le lien entre l'hyperexcitabilité neuronale et les mécanismes GABAergiques semble s'étoffer (D'Hulst *et al.*, 2009 ; Gatto *et al.*, 2014 ; Franco *et al.*, 2017 ; Braat et Kooy, 2015). Une hypothèse qui émerge actuellement est que la réduction d'inhibition des mécanismes GABAergiques des neurones excitateurs serait une cible thérapeutique potentielle pour le traitement du SXF (Contractor *et al.*, 2015 ; Franco, *et al.*, 2017 ; Braat et Kooy, 2015). Une étude a d'ailleurs récemment démontré avec le modèle de la drosophile *KO FMR1* que l'altération de l'inhibition GABAergique provoque une augmentation du recrutement des circuits excitateurs, contribuant ainsi à l'hyperexcitabilité de ces circuits (Franco *et al.*, 2017). Celle-ci vient appuyer des résultats antérieurs, largement ignorés, montrant que la

réduction d'inhibition des interneurons sur les neurones pyramidaux pouvait engendrer un déséquilibre dans les mécanismes excitateurs et inhibiteurs chez le SXF (Curia *et al.*, 2009 ; Gibson *et al.*, 2008). Il faut cependant demeurer prudent quant à l'interprétation de ces études en lien avec le traitement de la maladie ; bien qu'elles exposent un nouvel angle d'observation de la pathophysiologie du SXF, elles n'arrivent pas encore à expliquer de manière convaincante les problématiques comportementales observées dans cette population. D'ailleurs une des limites aux interprétations des résultats de notre projet est qu'il soit difficile d'établir, contrairement aux études animales expérimentales, la direction des effets entre l'hypo-inhibition et l'hyperexcitation notées dans notre étude.

## **1.19 Objectif 2 : Impact du traitement combiné sur les mesures de SMT**

### **1.19.1 V1 à V2**

Pour ce qui est des résultats en lien avec la SMT, des différences entre la V1 et la V2 ont été notées pour la SICL. Tel que mentionné au chapitre 3, à la base, les individus atteints du SXF ont une activité des récepteurs GABA<sub>A</sub> réduite, ce qui signifie qu'ils inhibent moins que les individus non atteints. Toutefois, de la première semaine à la huitième, des changements dans la physiologie de la population à l'étude ont été observés. Plus précisément, après 8 semaines de traitement, l'activité des récepteurs GABA<sub>A</sub> semblait augmentée. Rappelons que des semaines 0 à 8, chaque groupe prenait une dose croissante d'un seul médicament (Groupe 1 : *Lovastatine* ; Groupe 2 : *Minocycline*) et puisqu'aucun effet de groupe et d'interaction significatif n'a été rapporté, il est alors difficile de se prononcer sur quelle molécule est responsable de cet effet.

Comme la *Minocycline* inhibe MMP9, il est intéressant d'évaluer si indirectement ou pas, cette voie moléculaire aurait pu avoir un effet sur les récepteurs GABA<sub>A</sub>. Le rôle de ces récepteurs dans l'activation de MMP9 a longtemps été indéfini. À ce propos, une étude effectuée chez le rat rapporte que des antagonistes des récepteurs GABA<sub>A</sub> augmentent conséquemment le niveau d'activité de MMP9 (Zhang *et al.*, 1998). Paradoxalement, une étude plus récente a démontré que par l'utilisation du *Muscimole*, un agoniste des

récepteurs GABA<sub>A</sub>, une amélioration de l'activation de MMP9 était observée dans les cellules de cerveau d'une souris (Tyagi *et al.*, 2009). Ces deux études, quoique contradictoires, suggèrent néanmoins un lien entre les récepteurs GABA<sub>A</sub> et l'activation de MMP9, mais que sa nature reste encore à élucider. Par contre, une étude utilisant la *Minocycline* a démontré que la prise de la médication n'avait pas eu d'effet sur la SICI, bien qu'elle influençait la CSP, une autre mesure de l'inhibition, mais ayant une contribution spinale et non seulement corticale (Lang *et al.*, 2013). À noter que la prise orale de la molécule dans cette étude ne s'effectuait qu'une seule fois, 4 heures avant la séance de SMT. Il est possible que les effets de la *Minocycline* sur les mécanismes GABAergiques mesurés par la SICI ne soient visibles que lors d'une prise prolongée de la médication. Finalement, alors qu'une étude s'est penchée sur l'effet direct de la *Minocycline* sur les récepteurs GABAergiques en utilisant des cellules d'un neurone hippocampale du cerveau de souris KO FMR1 et a constaté que la *Minocycline* n'a aucun effet (González *et al.*, 2007), un autre a appuyé qu'elle permet d'inhiber les changements dans une sous-unité des récepteurs GABA<sub>A</sub> lors de crises épileptiques (Ahmadirad *et al.*, 2013). La *Minocycline* aurait donc possiblement un effet sur les récepteurs GABA<sub>A</sub>, mais son mécanisme d'action précis et les variables pouvant influencer son efficacité restent encore à déterminer.

## 1.20 V2 à V4

En regard aux comparaisons des données de SMT de la V2 à la V4, il n'y a eu aucune différence dans les paramètres, sauf pour la CSP. Plus précisément, la longueur de la période silencieuse s'est raccourcie de la V4 par rapport à la V2, bien qu'à la première visite aucune différence statistiquement significative n'a été démontrée sur la CSP des individus atteints du SXF comparés aux contrôles. À cette période de traitement (entre la V2 et la V4), les deux groupes prenaient exactement les mêmes doses et molécules. Néanmoins, aucun effet de groupe ni d'interaction n'a été observé, ce qui limite encore une fois les interprétations sur les effets des semaines initiales de traitement. Une récente étude a démontré que la *Minocycline* entraîne une augmentation rapide de la longueur de la CSP après seulement une dose orale chez l'humain sain, comparé au placebo (Lang *et al.*, 2013). En considérant ces effets, il aurait été attendu qu'avec une prise journalière pendant 20

semaines ou 12 semaines aurait nécessairement allongé la CSP, pourtant, les résultats démontrent que la longueur de la CSP s'est raccourcie. Puisqu'il n'y avait aucune différence entre les deux groupes à la V1 pour la CSP, il est impossible d'affirmer qu'à la base, les individus atteints du SXF différaient de la norme. Étonnement, de la V1 à la V2, il n'y a pas d'effet de temps ni de groupe, ce qui suggère que la prise graduelle de *Minocycline* n'a pas entraîné un allongement de la CSP, comme observé dans l'étude de Lang et ses collègues et que la *Lovastatine* n'a pas su quant à elle, engendrer quelconque changement. Il est possible d'envisager que l'effet combiné des traitements soit responsable des changements sur ce paramètre.

## 1.21 V1 à V4

Finalement, entre la V1 et la V4, aucun paramètre ne s'est montré comme étant différent, à l'exception de la SICI avec un effet de temps. Plus précisément, les mécanismes GABA<sub>A</sub> des individus atteints du SXF semblaient en partie améliorés à la dernière visite comparativement à la première. Comme ce même effet est observé pour ce même paramètre de la V1 à la V2, mais qu'il n'y a aucune différence entre la V2 et la V4, il est possible de conclure que l'augmentation de l'efficacité des mécanismes GABA<sub>A</sub> s'est maintenue au même niveau tout au long du traitement. Puisqu'aucune différence entre les groupes n'a été observée, il est impossible de déterminer si l'une des molécules a eu une plus grande contribution que l'autre, c'est alors l'effet combiné des deux qui a engendré ce résultat.

Tous les autres paramètres de la SMT n'ont cependant pas changé tout au long de l'étude et entre les groupes. Pour ce qui est de la LICI, les écrits scientifiques est silencieuse quant à un lien entre la *Minocycline*, la *Lovastatine* et leurs voies de signalisation sur les récepteurs GABA<sub>B</sub> (bien qu'un effet sur la CSP ait été noté, une mesure reflétant en partie les mécanismes GABA<sub>B</sub>) (Lang *et al.*, 2013). Pourtant, en observant les données de la V1, les individus atteints du SXF diffèrent significativement des contrôles sur cette mesure ; la population du SXF ayant une inhibition, médiée par les des récepteurs GABA<sub>B</sub> présynaptiques, beaucoup plus élevée que les contrôles. En ayant conscience de ces altérations neurophysiologiques, il est à se demander si l'utilisation d'une molécule venant

interagir directement ou indirectement avec ces récepteurs optimiserait les chances de moduler la symptomatologie du SXF. Jusqu'à présent, trois agonistes du GABA<sub>B</sub> ont été testés sur le modèle de la souris *KO FMR1* ou sur l'humain avec le SXF, soit le *R-baclofen* (Henderson *et al.*, 2012), le *GS-39783* (Pacey *et al.*, 2009) et l'*Arbaclofen* (Berry-Kravis *et al.*, 2012). Tel que noté dans le chapitre 3, et en regard aux résultats de cette présente étude, il est maintenant plus clair que l'utilisation d'un agoniste GABA<sub>B</sub> n'est peut-être pas la voie la plus adaptée pour contrer l'hyperexcitabilité observée chez cette population, en raison de l'hyperactivité apparente de ce système chez le SXF.

L'ICF est aussi un paramètre n'ayant pas démontré de différence tout au long du traitement. La population atteinte du SXF est bien connue comme ayant une excitabilité corticale accrue et les résultats de la V1 témoignent de ce fait. Toutefois, malgré ce débalancement important, la thérapie combinée ne semble pas avoir eu un effet à ce niveau. Pourtant, une étude suggère que la *Minocycline* a un impact sur les récepteurs glutamatergiques NMDA, sans toutefois se prononcer sur le mécanisme exact (González *et al.*, 2007 ; Chaves *et al.*, 2009), alors qu'elle diminue la transmission du glutamate dans les neurones hippocampales, ce qui devrait nécessairement avoir un impact direct sur l'équilibre du ratio excitation/inhibition (Gonzalez *et al.*, 2007). La *Lovastatine*, quant à elle, a fait ses preuves dans son utilisation pour réguler les crises épileptiques (Gouveia *et al.*, 2014 ; Chun-Yao *et al.*, 2011) et même plus précisément pour inhiber les récepteurs NMDA (Yan *et al.*, 2014). Néanmoins, aucune différence n'a été observée sur la mesure de l'ICF. Il est donc possible que l'hyperactivité des mécanismes GABA<sub>B</sub> ait en partie empêché l'atténuation de l'excitabilité corticale. Cette hypothèse est notamment soutenue par les travaux de Wahlstrom-Helgren et Klyachko (2015), qui soulignent la potentielle contribution de ce mécanisme au maintien de l'hyperexcitabilité chez le SXF.

## 1.22 Objectif 3 : Description du profil neuropsychologique du SXF

Les résultats en lien avec les mesures plus subjectives, c'est-à-dire les questionnaires, décrivent d'abord l'échantillon de l'étude comme ayant un haut niveau de comportements autistiques (SCQ). Une étude rapporte qu'il faut par contre rester prudent dans la classification du SXF à ce questionnaire puisque ce syndrome, bien qu'il rejoigne en partie

le TSA, se distingue par des différences dans le profil symptomatologique social et communicatif (Hall *et al.*, 2011). La population de l'étude est également décrite comme ayant un haut niveau de réactivité sociale (SRS), comme il a d'ailleurs été observé dans l'étude de Novartis et celle de Goddard portant sur des individus atteints du SXF (Goddard *et al.*, 2015). Malgré le score important au SCQ et le fait qu'un haut score au SRS est généralement associé au TSA, certains stipulent qu'il serait inapproprié d'intervenir avec les individus atteints du SXF de la même manière qu'avec des personnes atteintes du TSA, notamment en raison de leurs particularités sociocognitives (Hall *et al.*, 2011). Comme le SRS est corrélé avec le score du ADAMS, il existe alors un lien entre le niveau de réactivité sociale et l'anxiété. À cet effet, l'échantillon est démontré comme ayant une anxiété globale problématique, similairement à ce qui a déjà été rapporté dans la recension des écrits (Cordeiro *et al.*, 2011). Les participants de l'étude sont également majoritairement classés comme ayant une DI sévère (WAIS-IV et WISC- IV), ce qui concorde avec les écrits scientifiques à ce sujet (Firth et Hurst, 2005 ; Merenstein *et al.*, 1996), comme le fait que plus la quantité de FMRP est élevée, plus le QI est élevé (Tassone *et al.*, 1999 ; Dykens, 2000 ; Lessard *et al.*, 2012). Ces données sont encore plus appuyées par le fait que les comportements adaptatifs moyens, tels qu'évalués par le Vineland-II, sont problématiques, ce qui ne diffère pas des études antérieures utilisant cet outil avec cette population (Baumgardner, *et al.*, 1995). D'autre part, il a été démontré que plus le niveau de FMRP est élevé, plus le niveau des comportements adaptatifs est élevé, comme il l'a d'ailleurs déjà été observé lors d'études précédentes (Lessard *et al.*, 2012). Il a aussi été mentionné que l'âge corrèle aussi négativement avec le VINELAND-II, une observation également corroborée par des résultats antérieurs relevés dans une autre étude (Quintin *et al.*, 2015). Finalement, même si un score spécifique au CGI et à l'ABC-C était nécessaire pour remplir tous les critères d'inclusion à l'étude, ces deux questionnaires nous renseignent sur le fait que la majorité des participants étaient perçus par le clinicien comme étant modérément malades et qu'ils présentaient un nombre significatif de comportements anormaux. Les questionnaires utilisés dans cette étude ont donc offert un portrait typique de la sévérité du profil neuropsychologique des individus atteints du SXF, hautement similaire à ce qui a été rapporté jusqu'à présent dans les études sur cette population. Fait important, les analyses n'ont toutefois pas démontré de lien corrélationnel entre les données provenant de la SMT

et les questionnaires psychométriques. Plusieurs raisons peuvent expliquer cette absence de lien, notamment la relative absence d'hétérogénéité au plan sociocognitif (tous les individus étant affectés de façon marquée), la variabilité des mesures de SMT, le caractère subjectif et variable des questionnaires, ainsi qu'une faible puissance statistique. D'autre part, il est également possible que les altérations neurophysiologiques observées dans cette population, présentes depuis la conception, aient engendré des conséquences pendant la maturation cérébrale et que la modification de celles-ci au cours du développement et avec les impacts environnementaux obscurcissent le lien entre les deux éléments.

## **1.23 Les forces et limites de l'étude**

### **1.23.1 Les forces de l'étude**

L'étude LovaMIX est la première à évaluer l'effet combiné de deux médicaments chez la population du SXF. Il est intéressant de noter qu'aucun effet indésirable grave n'a été rapporté. Cette étude est également la première à utiliser la SMT en tant qu'outil objectif pour évaluer les effets du traitement, et la première à démontrer les mécanismes en cause dans le déséquilibre des systèmes inhibiteurs et excitateurs chez le SXF chez l'humain. À cet effet, la SMT s'est avérée comme étant un outil de mesure efficace et bien tolérée par cette population. Elle constitue une technique non-invasive et indolore pour étudier l'excitation et l'inhibition corticales, et démontre la pertinence de son application auprès de populations vulnérables avec des pathologies liées au SXF (Zingereviche *et al.*, 2009 ; Oberman *et al.*, 2010 ; Hall *et al.*, 2015).

### **1.23.2 Les limites de l'étude**

Un des grands défis de l'étude a été d'ajuster rapidement les techniques d'approche et de travail avec cette population. En connaissance de toutes les limitations comportementales qu'implique le SXF, il n'est pas étonnant que notre expertise clinique et professionnelle se soit adaptée sous la pression de différentes circonstances afin d'optimiser la collaboration des participants pour ainsi assurer la réussite de tout un chacun. Ces ajustements ont cependant causé la perte de certaines données d'IRM, en plus de prolonger la durée des séances de SMT en raison des contractions musculaires qui contaminaient parfois l'EMG.

Bien que la sensibilité de la SMT aux mécanismes GABAergiques soit bien établie (Ziemann, 2015), celles-ci diffèrent de celle obtenue par spectroscopie par résonance magnétique, comme en témoigne l'absence de corrélations entre les mesures (Tremblay, 2013; Stagg, 2011; Dyke, 2017). Ceci peut être dû au fait que la SMT soit sensible aux fonctionnements de différentes composantes du système GABAergique, dont l'action peut être modulée de façon indépendante à la concentration de GABA dans la fente synaptique. Nonobstant, la confirmation de nos résultats avec d'autres outils de mesures s'avère cruciale; la tomographie par émission de positron pourrait notamment offrir des données importantes quant au nombre de récepteurs GABAergiques au sein du SXF.

La taille de l'échantillon, quoique relativement large si l'on considère que la pathologie est une maladie rare, demeure une limite de l'étude. Effectivement, la petitesse de l'échantillon nuit à la puissance statistique et augmentent les probabilités d'erreur de type II. Des études supplémentaires avec de plus grands échantillons sont requis pour confirmer les résultats. Aussi, même si la taille fut suffisante pour démontrer des résultats significatifs, il aurait été intéressant d'avoir une plus grande variété de population en incluant davantage de filles, de mutations ponctuelles, de profils mosaïques et de prémutations. Au sein d'un échantillon plus large, cette variabilité inter-sujet aurait pu augmenter le nombre de corrélations pertinentes et de comparatifs portant sur des différences inter-groupes en lien avec les altérations biochimiques du syndrome et ainsi investiguer avec précision quelles différences émanent des particularités génétiques. Concernant les mesures de SMT précisément, l'analyse de la CSP pourrait être réévaluée puisque certains auteurs suggèrent qu'il serait plus approprié d'utiliser le moment où a lieu la stimulation comme point de départ de la CSP, contrairement à la fin d'un PÉM qui est moins robuste et facile à distinguer (Gruet, 2014). Finalement, un devis d'étude clinique randomisé à double insu avec contrôle placebo aurait permis d'accroître le niveau de confiance dans les changements mesurés par questionnaires.

## **1.24 Les perspectives de l'étude**

Plusieurs analyses n'ont pas encore été effectuées sur les données, dont celles portant sur les séances en IRM. Possiblement que des résultats intéressants en sortiront tant



anatomiques que fonctionnels. Même si les analyses seront conceptualisées pour comparer les données d'un individu avec lui-même, un groupe contrôle sera ajouté en comparatif aux individus atteints du SXF afin de quantifier les altérations à la V1. D'autres analyses sur les biomarqueurs plaquettaires demeurent aussi à compléter, ce qui permettra de vérifier l'existence d'un lien avec les mesures neurophysiologiques (SMT, IRM). Les résultats de ces analyses seront présentés à des congrès internationaux à l'automne 2017 (*18th International Fragile X and Related Neurodevelopmental Disorders Workshop* et *Society for Neuroscience*). Aussi, un symposium sera organisé à l'hiver 2018 pour les parents et les participants de l'étude. Les résultats de tous les volets étudiés y seront présentés en guise de retour sur l'étude LovaMIX. Finalement, les résultats de ce projet ont mené au dépôt de demandes de financement à la Fondation du Grand Défi Pierre Lavoie (obtenue) de même qu'aux Instituts de Recherche en Santé du Canada (soumise) afin d'étudier l'évolution des altérations neurochimiques durant l'enfance et l'adolescence.

#### **1.24.1 À long terme**

Dans une perspective à long terme, il est intéressant de savoir que la SMT est un outil pouvant être utilisé auprès des individus atteints du SXF, une population réputée difficile. Compte tenu de la bonne tolérance de la SMT, il serait pertinent d'ajouter certaines mesures à celles du présent projet, tant pour détailler le profil neurophysiologique que pour évaluer la réponse à un traitement quelconque. Notamment, une courbe de stimuli simples d'intensité croissante sur M1 (courbe *input/output*) permettrait d'investiguer de façon précise l'état d'excitabilité des voies efférentes corticospinales de cette population, une mesure de facilitation intracorticale à long intervalle (*long intracorticale intervalle facilitation* ; LICF) pourrait mettre en lumière le fonctionnement des récepteurs GABA<sub>B</sub> post-synaptiques (Cash et al., 2015) et une mesure de la facilitation intracorticale à court intervalle (*short intracorticale intervalle facilitation* ; SICF) permettrait de statuer sur les mécanismes impliqués dans le relâchement du GABA dans la fente synaptique. Dans un autre optique, les parents porteurs de la prémutation pourraient être sujet d'étude comme comparatif à la V1, ce qui pourrait renseigner sur l'apport de l'hérédité sur le syndrome au niveau neurophysiologique.

## CONCLUSION

Cet essai clinique, au même titre que les autres études effectuées tant chez l'homme que chez l'animal, a permis de faire avancer les connaissances sur le SXF. Ces avancées, bien que parfois décevantes en apparence, engagent la recherche vers l'amélioration des outils d'investigation et des choix pharmacologiques, tout en renseignant sur la manière de travailler avec des individus atteints et leur famille. Le SXF est une maladie qui impose de devoir s'attarder tant à l'aspect physiologique et chimique que psychologique et neuropsychologique. En d'autres mots, il exige de faire le pont entre les sciences cognitives et biologiques, ce qui nécessite la contribution et l'expertise de plusieurs professionnels, bonifiant ainsi le regard scientifique sur le syndrome. Par-delà la découverte d'un traitement, il y a toute la pertinence d'approfondir les connaissances sur ce syndrome afin de maximiser la qualité de vie des patients atteints et de leur famille. Sur ce point, l'étude LovaMIX a été une réussite dans sa démarche et son intervention auprès des familles, assurant ainsi la pérennité des futures études sur cette population au CRCHUS.

Somme toute, les résultats de ce projet sont les premiers à démontrer l'existence du déséquilibre des mécanismes inhibiteurs et excitateurs associés au SXF chez l'humain. Ils mettent également en évidence la nécessité de poursuivre les recherches évaluant les impacts neurophysiologiques du SXF afin d'établir la correspondance claire entre les biomarqueurs utilisés chez les modèles animaux et les altérations observées chez l'humain. Depuis des années, l'attention principale de la recherche sur le SXF s'est orientée en fonction de la théorie du mGluR5. Conséquemment, les études ont essentiellement porté sur les antagonistes mGluR et beaucoup plus rarement sur les agents GABAergiques (Bear *et al.*, 2004 ; Lozano *et al.*, 2014). En connaissance de ce simple constat, tout porte à croire que l'investigation et l'essai de molécules ayant la capacité de modifier les mécanismes GABAergiques représentent aux yeux des acteurs impliqués un enjeu d'importance (Martin et Dunn, 2002).

## REMERCIEMENTS

J'aimerais tout d'abord remercier chaleureusement les familles qui ont pris part à l'étude. Dans leur bienveillance, leurs intentions sincères et leur confiance, ils m'ont témoigné leur grande force tranquille, celle que rien ne peut quantifier. Par leur dévouement et leurs insécurités, j'ai compris l'importance de prendre le temps. Et dans leur foi en la recherche, j'ai partagé leur désir de compréhension et d'avancement. Merci pour tous ces témoignages de patience, d'amour, de lucidité, de récits de vie et de douceur. Je me sens privilégiée d'avoir pu être témoin de tous ces moments précieux.

Je souhaite au même titre remercier ces jeunes qui m'ont laissé peu à peu gagner leur confiance pour finalement me permettre d'entrer dans des univers auxquels peu de personnes ont accès ; qui m'ont surpris, fait rire, m'ont ému et donné le goût de m'investir au meilleur de moi-même, chaque fois que l'opportunité se présentait. Hommage à tous ces sourires timides, ces regards détournés ou pétillants de fierté, à ces cris de joie et ces réticences, vous avez toujours su me surprendre dans votre propre façon à vous d'*être unique*. En passant par un monde de robot, de train ou de bateau, par un monde de mimes ou de langue inventée ou par un mémorable « quand faut y aller, faut y aller ! », vous vous êtes dépassé en m'invitant à le faire chaque fois. Merci d'avoir été authentique, spontané et impliqué, j'en tire encore leçons et réflexions.

Merci ensuite évidemment à Jean-François, qui a cru en moi, même quand j'en doutais. Pour son implication hors du commun, sa présence rassurante, son ouverture, sa transparence, sa disponibilité, sa compréhension et surtout pour avoir été un grand modèle d'humilité. Merci de m'avoir transmis ton intérêt en la recherche, tant dans ces écueils que dans ces grandeurs.

Je tiens également à remercier François pour l'opportunité du projet, pour sa confiance, son intégrité, son savoir-être, son positivisme, son professionnalisme et sa générosité. À Tiana, qui est une présence inestimable dans mon quotidien. À mes parents pour leur écoute et leur soutien. À Louna, pour sa bonne humeur éternelle. À tous ces lieux qui m'ont inspiré et permis de me recentrer, partant de la ZEC Kipawa, au lac Témiscamingue, à la butte jusqu'aux chaises zéro gravité avec un 2 X 4. À Angelina, arrivée de justesse devant ma solitude, remplie de légèreté et de bonnes intentions. Finalement, merci à tous ces amis et ces gens qui ont contribué tant de près que de loin au projet.

## LISTE DES RÉFÉRENCES

- Abraham, J, Fox, PD, Condello, C, Bartolini, A, Koh, S, (2012) Minocycline attenuates microglia activation and blocks the long- term epileptogenic effects of early-life seizures. *Neurobiology of Disease* 46 : 425 - 430.
- Acosta, MT, Kardel, PG, et al. (2011) Lovastatin as treatment for neurocognitive deficits in neurofibromatosis type 1: phase I study. *Pediatr Neurol* 45(4): 241-245.
- Ahmadirad, N, Shojaei, A, Javan, M, Pourgholami, MH, Mirnajafi-Zadeh, JM, (2013) Effect of minocycline on pentylenetetrazol-induced chemical kindleld seizures in mice, *Neurol Sci* 35 : 571-576.
- Aldridge, FJ, Gibbs, VM, Schmidhofer, K, Williams, M, (2011) Investigating the Clinical Usefulness of the Social Responsiveness Scale (SRS) in a Tertiary Level, Autism Spectrum Disorder Specific Assessment Clinic. *J Autism Disord* 42 : 294-300.
- Allingham-Hawkins, DJ, Babul-Hirji, R, Chitayat, D, Holden, JJA, Yang, KT, Lee, C, et al., (1999) Fragile X premutation is a significant risk factor for premature ovarian failure : The international collaborative POF in fragile X study – preliminary data. *Am. J. Med. Genet* 83 : 322-325.
- Aman, MG, Singh, NN, Stewart, AW, Field, CJ, (1985). The aberrant behavior checklist: a behavior rating scale for the assessment of treatment effects. *Am J Ment Defic* 89 : 485-491.
- Anand S, Hotson, J, (2002) Transcranial magnetic stimulation: Neurophysiological applications and safety. *Brain and Cognition* 50 : 366-386.
- Arrieta, I, Criado, B, Martinez, B, Telez, M, Nunez, T, Penagarikano, O, et al, (1999) A survey of fragile X syndrome in a sample from spanish basque country. *Annales De Genetique* 42(4), 197-201.
- Ascano M, Mukherjee N, Bandaru P, Miller JB, Nusbaum JD, Corcoran DL, et al, (2012) FMRP targets distinct mRNA sequence elements to regulate protein expression. *Nature* 492 : 382–386.
- Atkins, CM, Selcher, JC, Petraitis, JJ, Trzaskos, JM, Sweatt, JD, (1998) The MAPK cascade is required for mammalian associative learning. *Nat. Neurosci.* 1 : 602–609.
- Bagni, C, Oostra, BA (2013) Fragile X syndrome: From protein function to therapy. *Am J Med Genet* 161A(11): 2809-2821.

- Bailey, DB, Hatton, Jr. DD, Skinner, M, Mesibov, GB, (2001) Autistic behavior, FMRP, and development in males with fragile X syndrome. *Am. J. Ment. Retard.* 106 :16-27.
- Bakker, CE, Verheij, C, Willemsen, R, Helm, RVD, Oerlemans, F, Vermey, M, Bygrave, A, Hoogeveen, AT, Oostra, BA, Reyniers, E, Boule, KD, D'Hooge, R, Cras, P, Velzen, DV, Nagels, G, Martin, JJ, Deyn, PPD, Willems, J, (1994) Fmr1 knockout mice: a model to study fragile X mental retardation. *Cell* 78(1) : 23-33.
- Bardoni, B, Davidovic, L, et al, (2006) The fragile X syndrome: exploring its molecular basis and seeking a treatment. *Expert Rev Mol Med* 8(8): 1-16.
- Bardoni, B, Mandel, JL, Fisch, GS, (2000) FMR1 gene and fragile X syndrome. *Am J Med Genet.* 97(2) :153-63.
- Bardoni, B, Schenck, A, Mandel, JL, (2001) The fragile X mental retardation protein. *Brain Research Bulletin*, 56(3-4) : 375-382.
- Bares, M, Kanovsky, P, Klajblova, H, Recktor, I, (2003) Intracortical inhibition and facilitation are impaired in patients with early Parkinson's disease : a paired TMS study. *European Journal of Neurology*, 10, 385-389.
- Barker, AT, Jalinous, R, Freeston, IL, (1985) Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*, 1(8437), 1106-1107.
- Baumgardner, TL, Reiss, AL, Freund, LS, Abrams, MT (1995) Specification of the neurobehavioral phenotype in males with fragile X syndrome. *Pediatrics* 95(5) : 744-52.
- Beail, N, (2003) Utility of the vineland adaptive behavior scales in diagnosis and research with adults who have mental retardation. *Mental Retardation*, 41(4) : 286-289.
- Bear, MF, Cooper, LN Ebner, FF, (1987) A physiological basis for a theory of synapse modification. *Science* 237, 42-48.
- Bear, MF, Huber, KM, Warren, ST, (2004) The mGluR theory of fragile X mental retardation. *Trends Neurosci* 27, 370-377.
- Bell, MV, Hirst, MC, Nakahori, Y, MacKinnon, RN, Roche, A, Flint, TJ, Jacobs, PA, Tommerup, N, Tranebjaerg, L, Froster-Iskenius, U, Kerr, B, Turner, G, Lindenbaum, RH, Winter, R, Pembrey, M, Thibodeau, S, Davies, KE (1991) Physical mapping across the fragile X: hypermethylation and clinical expression of the fragile X syndrome. *Cell* 64 :861-866.
- Belmonte MK, Bourgeron T, (2006) Fragile X syndrome and autism at the intersection of genetic and neural networks. *Nat Neurosci.* 9(10) : 1221–1225.

- Ben Ari Y, Khalilov I, Kahle KT, Cherubini, E, (2012) The GABA excitatory/inhibitory shift in brain maturation and neurological disorders. *Neuroscientist*. 18(5) : 467–86.
- Benarroch, EE, (2012) GABA<sub>B</sub> receptor – structure, functions, and clinical implications. *Neurology* 78(8) : 578-584.
- Berk, M, *et al.*, (2008) The validity of the CGI severity and improvement scales as measures of clinical effectiveness suitable for routine clinical use. *J Eval Clin Pract* 14 : 979-3.
- Berry-Kravis E, Des Portes V, Hagerman R, Jacquemont S, Charles P, Visootsak J, Brinkman M, Rerat K, Koumaras B, Zhu L, Barth GM, Jaecklin T, Apostol G, von Raison F, (2016) Mavoglurant in fragile X syndrome: Results of two randomized, double-blind, placebo- controlled trials. *Sci Transl Med* 8(321).
- Berry-Kravis, E, Hessel, D, Abbeduto, L, Reiss, AL, Beckel-Mitchener, A, Urv, TK, (2013) Outcome measures for clinical trials in fragile X syndrome. *J Dev Behav Pediatr.*, 34(7) : 508-22.
- Berry-Kravis, E, Hessel, D, Coffey, S, Hervey, C, Schneider, A, Yuhas, J, Hutchison, J, Snape, M, Tranfaglia, M, Nguyen, DV, Hagerman, R, (2009) A pilot open label, single dose trial of fenobam in adults with fragile X syndrome. *J Med Genet* 46:266–271.
- Berry-Kravis EM, Hessel D, Rathmell B, Zarevics P, Cherubini M, Walton-Bowen K, Mu Y, Nguyen DV, Gonzalez-Heydrich J, Wang PP, Carpenter RL, Bear MF, Hagerman RJ: Effects of STX209 (arbaclofen) on neurobehavioral function in children and adults with fragile X syndrome: A randomized, controlled, phase 2 trial. *Sci Transl Med* 4(152) : 127.
- Berry-Kravis, E, Knox, A, Hervey, C, (2011) Targeted treatments for fragile X syndrome. *J Neurodev Disord* 3 : 193-210.
- Berry-Kravis, E, *et al.*, (2008) Open-label treatment trial of lithium to target the underlying defect in fragile X syndrome. *J Dev Behav Pediatr* 29 : 293-302.
- Berton, F, Francesconi, WG, Madamba, SG, Zieglansberger, W, Siggins, GR, (1998) Acamprosate enhances N-methyl-D-aspartate receptor- mediated neurotransmission but inhibits presynaptic GABA(B) receptors in nucleus accumbens neurons. *Alcohol Clin Exp Res* 22:183–191.
- Bhakar, AL, Dölen, G, Bear, MF, (2012) The pathophysiology of fragile X (and what it teaches us about synapses) *Annu Rev Neurosci*. 35:417–443.
- Bilousova, TV, Dansie, L, Ngo, M, Aye, J, Charles, JR, Ethell, DW, Ethell, IM (2009) Minocycline promotes dendritic spine maturation and improves behavioural performance in the fragile X mouse model. *J Med Genet* 46:94–102.

- Butler, JE, Petersen, NC, Herbert, RD, Gandevia, SC, Taylor, JL, (2009) Origin of the low-level EMG during the silent period following transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol.* 123:1409 - 14.
- Braat, S, D'Hulst, C, Heulens, I, De Rubeis, S, Mientjes, E, Nelson, DL, Willemsen, R, Bagni, C, Van Dam, D, De Deyn, PP, Kooy, RF (2015) The GABAA receptor is an FMRP target with therapeutic potential in fragile X syndrome. *Cell Cycle* 14: 2985–2995.
- Braat, S, Kooy, RF, (2015) The GABAA receptor as a therapeutic target for neurodevelopmental disorders. *Neuron* 86 : 1119–1130.
- Brambilla, R, Gnesutta, N, Minichiello, L, White, G, Roylance, AJ, Heron, CE, Ramsey, M, Wolfer, DP, Cestari, V, Rossi-Arnaud, C, Grant, SG, Chapman, PF, Lipp, HP, Sturani, E, Klein, R, (1997) A role for the Ras signalling pathway in synaptic transmission and long-term memory. *Nature* 390 : 281–286.
- Brittany, M, Sun, W, (2014) Firing Property of Inferior Colliculus Neurons Affected by FMR1 Gene Mutation, *Journal of Otology* 9(2) : 86-90.
- Brown, V, Jin, P, Ceman, S, et al., (2001) Microarray identification of FMRP-associated brain mRNAs and altered mRNA translational profiles in fragile X syndrome. *Cell.* 107(4):477–487.
- Brown, SSG, Stanfield, AC (2015) Fragile X premutation carriers: A systematic review of neuroimaging findings. *J Neurol Sci* 352:19–28.
- Buhmann, C, Gorsler, A, Bäumer, T, et al., (2004) Abnormal excitability of premotor-motor connections in de novo Parkinson's disease. *Brain* 127 : 2732-2746.
- Cacchio, A, Paoloni, M, Cimini, N, Mangone, M, Liris, G, Aloisi, P, Santilli, V, Marrelli, A, (2011) Reliability of TMS-related measures of tibialis anterior muscle in patients with chronic stroke and healthy subjects. *Journal of the Neurological Sciences* 303:90-94.
- Caku, A, Pellerin, D, Bouvier, P, Riou, E, Corbin, F, (2014) Effect of lovastatin on behavior in children and adults with fragile X syndrome: an open-label study. *Am J Med Genet A* 164A : 2834-2842.
- Calancie, B, Nordin, M, Wallin, U, Hagbarth, KE, (1987) Motor-unit responses in human wrist flexor and extensor muscles to transcranial cortical stimuli. *J Neurophysiol*, 58: 1168-1185.
- Castets, M., Schaeffer, C., Bechara, E., Schenck, A., Khandjian, E. W., Luche, S., et al. (2005) FMRP interferes with the Rac1 pathway and controls actin cytoskeleton dynamics in murine fibroblasts. *Human Molecular Genetics* 14(6) : 835-844.

- Chandler, S, Charman, T, Baird, G, Simonoff, E, Loucas, T, Meldrum, D, Pickles, A, (2007) Validation of the social communication questionnaire in a population cohort of children with Autism Spectrum Disorders. *Journal of the American Academy of Child et Adolescent Psychiatry* 46(10) : 1324-1332.
- Chaves, C, Marque, CR, Trzesniak, C, Machado de Sousa, JP, Zuardi, AW, Crippa, JAS, Dursun, SM, Hallak, JE (2009) Glutamate-N-methyl-D-aspartate receptor modulation and minocycline for the treatment of patients with schizophrenia : an update, *Braz J Med Biol Res* 42(11) : 1002-1014.
- Chen, HS, Pellegrini, JW, Aggarwal, SK, Lei, SZ, Warach, S, Jensen, FE, Lipton, SA (1992) Open-channel block of N-methyl-D-aspartate (NMDA) responses by memantine: Therapeutic advantage against NMDA receptor-mediated neurotoxicity. *J Neurosci* 12: 4427–4436.
- Chen, R, Spencer, DC, Wetson, J, Nolan, SJ, (2016) Transcranial magnetic stimulation for the treatment of epilepsy. *Cochrane Epilepsy Group* 8 : CD011025.
- Chitayat, D, Wyatt, PR, (2008) Dépistage du X fragile en obstétrique-gynécologie au Canada. *JOGC* 216 :842-846.
- Chonchaiya, W, Schneider, A, Hagerman, RJ, (2009) Fragile X: a family of disorders. *Adv Pediatr* 56 :165-186.
- Clark, IM, Swingler, TE, Sampieri, CL, Edwards, DR, (2008) The regulation of matrix metalloproteinases and their inhibitors. *Int J Biochem Cell Biol* 40 : 1362-1378.
- Claus, D, Weis, M, Jahnke, U, Plewe, A, Brunhölzl, C, (1992) Corticospinal conduction studied with magnetic double stimulation in the intact human *Journal of the Neurological Sciences* 111 : 180-188.
- Clifford, S, Dissanayake, C, Bui, QM, Iluggins, R, Taylor, AK, Loesch, DZ, (2007) Autism spectrum phenotype in males and females with fragile X full mutation and premutation. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 37(4) : 738-747.
- Coffee, B, Ikeda, M, Budimirovic, DB, Hjelm, LN, Kaufmann, WE, Warren, ST, (2008) Mosaic *FMRI* Deletion Causes Fragile X Syndrome and Can Lead to Molecular Misdiagnosis: A Case Report and Review of the Literature. *American Journal of Medical Genetics*. Part A, 146A(10) : 1358–1367.
- Cooke, SF, Blissn, TVP, (2006) Plasticity in the human central nervous system. *Brain* 129: 1659–1673
- Comery, TA, Harris, JB, et al., (1997) Abnormal dendritic spines in fragile X knockout mice: maturation and pruning deficits. *Proc Natl Acad Sci USA* 94(10): 5401-5404.



- Contractor, A, Klyachko, VA, Portera-Cailliau, C, (2015) Altered neuronal and circuit excitability in fragile X syndrome. *Neuron* 87 : 699–715.
- Corbin, F, Bouillon, M, Fortin, A, Morin, S, Rousseau, F, Khandjian, EW, (1997) The fragile X mental retardation protein is associated with poly(A)<sup>+</sup> mRNA in actively translating polyribosomes. *Hum Mol Genet* 6 : 1465-1472.
- Cordeiro, L, Ballinger, E, Hagerman, R, Hessel, D, (2011) Clinical assessment of DSM-IV anxiety disorders in fragile X syndrome: prevalence and characterization. *J Neurodev Disord* 3 : 57-67.
- Corneal, SF, Butler, AJ, Wolf, SL, (2005) Intra- and Intersubject Reliability of Abductor Pollicis Brevis Muscle Motor Map Characteristics With Transcranial Magnetic Stimulation. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 86:1670-1675.
- Costa, RM, Federov, NB, Kogan, JH, Murphy, GG, Stern, J, Ohno, M, Kucherlapati, R, Jacks, T, Silva, AJ, (2002) Mechanism for the learning deficits in a mouse model of neurofibromatosis type 1. *Nature* 415: 526–530.
- Curia, G, Papouin, T, Se guela, P, Avoli, M, (2009) Downregulation of tonic GABAergic inhibition in a mouse model of fragile X syndrome. *Cereb. Cortex* 19 : 1515–1520.
- Crawford et al., (2001) FMR1 and the fragile X syndrome: human genome epidemiology review published in Genetics in medicine – the most frequently quoted paper on prevalence.
- Cristancho, P, O’Reardon, JP, Peshek, AD, Romero, R, (2006) Neuromodulation and Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) *Psychiatry* 3(1) : 30-40.
- D’Hulst, C., De Geest, N., Reeve, S.P., Van Dam, D, De Deyn, PP, Hassan, BA, and Kooy, RF, (2006) Decreased expression of the GABAA receptor in fragile X syndrome. *Brain Res.* 1121 : 238–245.
- D’Hulst, C, Heulens, I, Brouwer, JR, Willemsen, R, De Geest, N, Reeve, SP, De Deyn, PP, Hassan, BA, Kooy, RF, (2011) Expression of the GABAergic system in animal models for fragile X syndrome and fragile X associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS) *Brain Res* 1253:176–183.
- D’Hulst, C, Kooy, RF, (2009) Fragile X syndrome: From molecular genetics to therapy. *J Med Genet* 46:577–584.
- D’Hulst, C, Kooy, RF, (2007) The GABA<sub>A</sub> receptor : a novel target for treatment of fragile X ? *Cell Cycle* 14(18) :2985-95.

- Darnell, JC, Jensen, KB, Jin, P, Brown, V, Warren, ST, Darnell, RB, (2001) Fragile X mental retardation protein targets G quartet mRNAs important for neuronal function. *Cell* 107 489–499 .
- Darnell, JC, Klann, E, (2013) The translation of translational control by FMRP: Therapeutic targets for FXS. *Nat Neurosci* 16:1530–1536.
- Darnell, JC, Van Driesche, SJ, Zhang, C, Hung, KY, Mele, A, Fraser, CE, et al., (2011) FMRP stalls ribosomal translocation on mRNAs linked to synaptic function and autism. *Cell* 146 :247–261.
- Davis, S, Laroche, S, (2006) Mitogen-activated protein kinase/extracellular regulated kinase signalling and memory stabilization: a review. *Genes Brain Behav.* 5(Suppl. 2) : 61–72.
- Deacon, RM, Glass, L, Snape, M, Hurley, MJ, Altimiras, FJ, Biekofsky, RR, Cogram, P: (2015) NNZ-2566, a novel analog of (1–3) IGF-1, as a potential therapeutic agent for fragile X syndrome. *Neuromolecular Med* 17:71–82.
- De Boulle, K, AJ, Verkerk, E, Reyniers, L, Vits, J, Hendrickx, B, Van Roy, F, Van den Bos, E, de Graaff, BA, Oostra, PJ, Willems, (1993) A point mutation in the FMR-1 gene associated with fragile X mental retardation. *Nat Genet* 3(1): 31–5.
- de Diego-Otero, Y, Calvo-Medina, R, Quintero-Navarro, C, Sanchez- Salido, L, Garcia-Guirado, F, del Arco-Herrera, I, Fernandez-Carvajal, I, Ferrando-Lucas, T, Caballero-Andaluz, R, Perez-Costillas, L, (2014) A combination of ascorbic acid and alpha-tocopherol to test the effectiveness and safety in the fragile X syndrome: Study protocol for a phase II, randomized, placebo-controlled trial. *Trials* 15:345.
- de Diego-Otero, Y, Romero-Zerbo, Y, el Bekay, R, Decara, J, Sanchez, L, Rodriguez-de Fonseca, F, del Arco-Herrera, I (2009) Alpha-tocopherol protects against oxidative stress in the fragile X knockout mouse: An experimental therapeutic approach for the Fmr1 deficiency. *Neuropsychopharmacology* 34:1011–1026.
- de la Torre, R, Dierssen, M (2012) Therapeutic approaches in the improvement of cognitive performance in Down syndrome: Past, present, and future. *Prog Brain Res* 197:1–14.
- Deng, ZD, Lisanby, SH, Peterchev, AV, (2013) Electric field depth–focality tradeoff in transcranial magnetic stimulation: simulation comparison of 50 coil designs. *Brain Stimul.* 6: 1–13.
- De Vries, BB, van den Ouweland, AM, Mohkamsing, S, Duivenvoorden, HJ, Mol, E, Gelsema, K, et al., (1997) Screening and diagnosis for the fragile X syndrome among the mentally retarded : An epidemiological and psychological survey. Collaborative fragile X study group. *American Journal of Human Genetic*, 61(3) : 660–667.

- Di Lazzaro, V, Oliviero, A, Meglio, M, *et al.*, (2000) Direct demonstration of the effect of lorazepam on the excitability of the human motor cortex. *Clinical Neurophysiology* 111, 794-799.
- Di Lazzaro, V, Oliviero, A, Pilato, F, Saturno, E, Dileone, M, Meglio, M, Cioni, B, Papacci, F, Tonali, PA, Rothwell, JC (2004) Comparison of descending volleys evoked by transcranial and epidural motor cortex stimulation in a conscious patient with bulbar pain. *Clinical Neurophysiology* 115:834-838.
- Di Lazzaro, V, Oliviero, A, Saturno, E, Dileone, M, Pilato, F, Nar- done, R, et al., (2005) Effects of lorazepam on short latency afferent inhibition and short latency intracortical inhibition in humans. *J Physiol* 564:661—8.
- Di Lazzaro, V, Pilato, F, Dileone, M, Tonali, PA, Ziemann, U, (2005b) Dissociated affects of diazepam and lorazepam on short latency afferent inhibition. *Journal of Physiology* 569 : 315-323.
- Dolan, BM, Duron, SG, Campbell, DA, Vollrath, B, Shankaranarayana, Rao, BS, Ko, HY, Lin, GG, Govindarajan, A, Choi, SY, Tonegawa, S, (2013) Rescue of fragile X syndrome phenotypes in Fmr1 KO mice by the small-molecule PAK inhibitor FRAX486. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110: 5671–5676.
- Dubach, P, Guggisberg, AG, Rösler, KM, Hess, CW, Mathis, J, (2004) Significance of coil orientation for motor evoked potentials from nasalis muscle elicited by transcranial magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology* 115 : 862-870.
- Dyke, K, Pépés, SE, Chen, C, Kim, S, Sigurdsson, HP, Draper, A, Husain, M, Nachev, P, Gowland, PA, Morris, PG, Jackson, SR, (2017) Comparing GABA-dependent physiological measures of inhibition with proton magnetic resonance spectroscopy measurement of GABA using ultra-high-field MRI. *Neuroimage* 15(152) :360-370.
- Dykens EM, (2000) Genetics and Mental Retardation Syndromes: a New Look at Behavior and Interventions. Baltimore: Paul H Brookes Pub. Co.
- Dziembowska, M, Wlodarczyk, J, (2012) MMP9: A novel function in synaptic plasticity. *Int J Biochem Cell Biol* 44:709–713.
- Edbauer, D, Neilson, JR, Foster, KA, Wang, CF, Seeburg, DP, Batterton, MN, Tada, T, Dolan, BM, Sharp, PA, Sheng, M (2010) Regulation of synaptic structure and function by FMRP-associated MicroRNAs miR-125b and miR-132. *Neuron* 65:373–384.
- Eichler, EE, Holden, JJ, Popovich, BW, Reiss, AL, Snow, K, Thibodeau, SN, Richards, CS, Ward, PA, Nelson, DL, (1994) Length of uninterrupted CGG repeats determines instability in the FMR1 gene. *Nature Genetics* 8(1) : 88-94.

- El Idrissi, A, Ding, XH, Scalia, J, Trenkner, E, Brown, WT, Dobkin, C, (2005) Decreased GABA(A) receptor expression in the seizure-prone fragile X mouse. *Neurosci Lett.* 377:141–146.
- El Idrissi, A, Neuwirth, LS, L'Amoreaux, W (2010) Taurine regulation of short term synaptic plasticity in fragile X mice. *J Biomed Sci* 17 Suppl 1:S15.
- English, JD, Sweatt, JD, (1996) Activation of p42 mitogen-activated protein kinase in hippocampal long term potentiation. *J. Biol. Chem.* 271 :24329–24332.
- English, JD, Sweatt, JD, (1997) A requirement for the mitogen-activated protein kinase cascade in hippocampal long term potentiation. *J. Biol. Chem.* 272 : 19103–19106.
- Enticott, PG, Kennedy, HA, Rinehart, NJ, Tonge, BJ, Bradshaw, JL, Fitzgerald, PB, (2013) GABAergic activity in autism spectrum disorders : an investigation of cortical inhibition via transcranial magnetic stimulation. *Neuropharmacology* 68 :202-9.
- Epsetin, CM, (2008) A six-pound battery-powered portable transcranial magnetic stimulator. *Brain Stimul.* 1(2) :128-30.
- Erickson, CA, Mullett, JE, McDougale, CJ, (2009) Open-label memantine in fragile X syndrome. *J Autism Dev Disord* 39:1629–1635.
- Erickson, CA, Mullett, JE, McDougale, CJ: Brief report (2010) Acamprosate in fragile X syndrome. *J Autism Dev Disord* 40:1412–1416.
- Erickson, CA, Stigler, KA, Wink, LK, Mullett, JE, Kohn, A, Posey, DJ, McDougale, CJ, (2011) A prospective open-label study of aripiprazole in fragile X syndrome. *Psychopharmacol* 216:85–90.
- Erickson, CA, Wink, LK, Ray, B, Early, MC, Stieglmeyer, E, Mathieu-Frasier, L, Patrick, V, Lahiri, DK, McDougale, CJ (2013) Impact of acamprosate on behavior and brain-derived neurotrophic factor: An open-label study in youth with fragile X syndrome. *Psychopharmacol* 228: 75–84.
- Ethridge, LE, White, SP, Mosconi, MW, Wang, J, Byerly, MJ, Sweeney, JA, (2016) Reduced habituation of auditory evoked potentials indicate cortical hyperexcitability in Fragile X Syndrome. *Translational Psychiatry* 6(4) : 787.
- Falik-Zaccari, TC, Shachak, E, Yalon, M, Lis, Z, Borochoy, Z, Macpherson, JN, et al., (1997) Predisposition to the fragile X syndrome in Jews of Tunisian descent is due to the absence of AGG interruptions on a rare Mediterranean haplotype. *Am. J. Hum. Genet.* 60 :103–112.

- Fan, H, Booker, JK, McCandless, SE, Shashi, V, Fleming, A, Farber, RA, (2005) Mosaicism for an FMR1 gene deletion in a fragile X female. *Am J Med Genet A* 136(2) : 214-7.
- Farrant, M, Nusser, Z, (2005) Variations on an inhibitory theme: phasic and tonic activation of GABA(A) receptors. *Nat Rev Neurosci.* 6(3):215–229.
- FDA (2010) "Approval of lovastatin for treatment of adolescents with familial history of hypercholesterolemia ages 10 to 17. ." Available at:  
[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/applletter/2002/19643s067ltr.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2002/19643s067ltr.pdf)
- Firth, HV et Hurst JA, (2005) Oxford desk reference clinical genetics, Oxford University Press, 708 p. (p 324- 27)
- Fish, EW, Krouse, MC, Stringfield, SJ, Diberto, JF, Robinson, JE, Malanga, CJ (2013) Changes in sensitivity of reward and motor behavior to dopaminergic, glutamatergic, and cholinergic drugs in a mouse model of fragile X syndrome. *PLoS One* 8: 77896.
- Fisher, RJ, Nakamura, Y, Bestmann, S, Rothwell, JC Bostock, H, (2002) Two phases of intracortical inhibition revealed by transcranial magnetic threshold tracking. *Exp Brain Res* 143 : 240–248.
- Franco, LM, Okray, Z, Linneweber, GA, Hassan, BA, Yaksi, E, (2017) Reduced Lateral Inhibition Impairs Olfactory Computations and Behaviors in a Drosophila Model of Fragile X Syndrome. *Current Biology* 27(8):1111-1123.
- Fuhr, P, Agostino, R, Hallett, M, (1991a) Spinal motor-neuron excitability during the silent period after cortical stimulation Electroencephalography and Clinical *Neurophysiology* 81:257-262.
- Fu, YH, Kuhl, DP, Pizzuti, A, Pieretti, M, Sutcliffe, JS, Richards, S, et al., (1991) Variation of the CGG repeat at the fragile X site results in genetic instability: resolution of the Sherman paradox. *Cell* 67 :1047–1058.
- Galvez, R, Greenough WT Sequence of abnormal dendritic spine development in primary somatosensory cortex of a mouse model of the fragile X mental retardation syndrome. *Am J Med Genet A* 135(2) :155-60.
- Gandhi, RM, Kogan, CS, Messier, C (2014) 2-Methyl-6-(phenylethynyl) pyridine (MPEP) reverses maze learning and PSD-95 deficits in Fmr1 knock-out mice. *Front Cell Neurosci* 8:70.
- Gangitano, M, Valero-Cabré, A, Tormos, JM, Mottaghy, FM, Romero, JR, Pascual-Leone, A, (2002) Modulation of input-output curves by low and high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Clin Neurophysiol* 113(8) :1249-57.

- Gantois, I, Khoutorsky, A, Popic, J, Aguilar-Valles, A, Freemantle, E, Cao, R, Sharma, V, Pooters, T, Nagpal, A, Skalecka, A, Truong, VT, Wiebe, S, Groves, IA, Jafarnejad, SM, Chapat, C, McCullagh, EA, Gamache, K, Nader, K, Lacaille, JC, Gkogkas, CG, Sonenberg, N, (2017) Metformin ameliorates core deficits in a mouse model of fragile X syndrome. *Nat Med.* 23(6) : 674-677.
- Gantois, I, Vandesompele, J, Speleman, F, Reyniers, E, D’Hooge, R, Severijnen, LA, Willemsen, R, Tassone, F, Kooy, RF, (2006) Expression profiling suggests underexpression of the GABA(A) receptor subunit delta in the fragile X knockout mouse model. *Neurobiol Dis.* 21:346–357.
- Garcia Arocena, D, de Diego, Y, Oostra, BA, Willemsen, R, Mirta Rodriguez, M, (2000) A fragile X case with an amplification/deletion mosaic pattern. *Hum Genet* 106:366–369.
- Gatto, CL, Pereira, D, Broadie, K, (2014) GABAergic circuit dysfunction in the *Drosophila* fragile X syndrome model. *Neurobiol. Dis.* 65 :142–159.
- Gibson, JR, Bartley, AF, Hays, SA, Huber, KM, (2008) Imbalance of neocortical excitation and inhibition and altered UP states reflect network hyperexcitability in the mouse model of fragile X syndrome. *J. Neurophysiol.* 100 :2615–2626.
- Ginhoux, R, Renaud, P, Zorn, L, Goffin, L, Bayle, B, Foucher, J, Armaspach, JP, Mathelin, A, (2013) A custom robot for Transcranial Magnetic Stimulation : first assesment on healthy subjects. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.*
- Girault, JA, Valjent, E, Caboche, J, Herve, D, (2007) ERK2: a logical AND gate critical for drug-induced plasticity? *Curr. Opin. Pharmacol.* 7 :77–85.
- Gedeon, AK, E, Baker, H, Robinson, MW, Partington, B, Gross, A, Manca, B, Korn, A, Poustka, S, Yu, GR, Sutherland, et al., (1992) Fragile X syndrome without CCG amplification has an FMR1 deletion. *Nat Genet* 1(5): 341-4.
- Georgiev, M, Mont-Briant, S, Simoneau, L, (2013) La stimulation magnétique transcrânienne et la stimulation électrique fonctionnelle : des outils émergents au secours des cliniciens. *Mémoire de Maitrise en Sciences de la réadaptation, UdeM, Faculté de Médecine.*
- Gladding, CM, SM, Fitzjohn, et al., (2009) Metabotropic glutamate receptor-mediated long-term depression: molecular mechanisms. *Pharmacol Rev* 61(4): 395-412.
- Goddard, MN, Swaab, H, Rombouts, SA, van Rijn, S, (2015) Neural systems for social cognition: gray matter volume abnormalities in boys at high genetic risk of autism symptoms, and a comparison with idiopathic autism spectrum disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 266 :523-531.

- Goede, AA, Ter Braack, EM, van Putten, MJAM, (2016) Single and paired pulse transcranial magnetic stimulation in drug naïve epilepsy. *Clin Neurophysiol.* 127(9) :3140-3155.
- Golub, LM, *et al.* (1998) Tetracyclines inhibit connective tissue breakdown by multiple non- antimicrobial mechanisms. *Adv Dent Res* 12 : 12-26.
- Gomez-Mancilla, B, Berry-Kravis, E, Hagerman, R, von Raison, F, Apostol, G, Ufer, M, Gasparini, F, Jacquemont, S, (2014) Development of mavoglurant and its potential for the treatment of fragile X syn- drome. *Expert Opin Investig Drugs* 23:125–134.
- González, JC, Egea, J, Godino, MDC, Fernandez-Gomez, FJ, Sánchez-Prieto, J, Gandía, L, García, AG, Jordán, J, (2007) Neuroprotectant minocycline depresses glutamatergic neurotransmission and  $\text{Ca}^{2+}$  signalling in hippocampal neurons, *European Journal of Neuroscience* 26 : 2481-2495.
- Gonzalez-Usigli, HA, Espay, A, (2017) Syndrome du tremblement/ataxie associé au X fragile (FXTAS), *Le Manuel Merck – version pour professionnels de la santé*, mise en ligne en 2017 (page consultée le 14 août 2017), 3 p., <http://www.merckmanuals.com/fr-ca/professional/troubles-neurologiques/troubles-du-mouvement-et-troubles-cérébelleux/syndrome-du-tremblement-ataxie-associe-au-x-fragile-fxtas>.
- Gouveia, TL, Scorza, FA, Iha, HA, Frangiotti, MI, Perosa, SR, Cavalheiro, EA, et al., (2017) Lovastatin decreases the synthesis of inflammatory mediators during epileptogenesis in the hippocampus of rats submitted to pilocarpine-induced epilepsy. *Epilepsy Behav* 36:68–73.
- Greco, Cm, Hagerman, RJ, *et al.*, (2002) Neuronal intranuclear inclusions in a new cerebellar tremor/ataxia syndrome among fragile X carriers. *Brain* 125 : 1760-71.
- Greiss Hess, L, Fitzpatrick, SE, Nguyen, DV, Chen, Y, Gaul, KN, Schneider, A, Lemons, Chitwood, K, Eldeeb, MAAA, Polussa, J, Hessel, D, Rivera, S, Hagerman, RJ (2016) A randomized, double-blind, placebo- controlled trial of low-dose sertraline in young children with Fra- gile X syndrome. *J Dev Behav Pediatr* 37:619–628.
- Gross, C, Hoffmann, A, Bassell, GJ, Berry-Kravis, EM. (2015) Therapeutic strategies in Fragile X syndrome: From bench to bedside and back. *Neurotherapeutics* 12:584–608.
- Gruet, M, Temesi, J, Brisswalter, J, Millet, GY, Vergès, S, (2014) Stimulation magnétique transcrânienne : application à la physiologie de l'exercice. *Science et Sport.* 29(4) : 173-187.

- Gruet, M, Temesi, J, Rupp, T, Levy, P, Millet, GY, Verges, S, (2013) Stimulation of the motor cortex and corticospinal tract to assess human muscle fatigue. *Neuroscience* 231:384—99.
- Hagerman, PJ (2009) A quantitative ELISA assay for the fragile x mental retardation 1 protein. *J Mol Diagn* 11 : 281-289.
- Hagerman, PJ, et Stafstrom, CE, (2009) Origins of Epilepsy in Fragile X Syndrome. *Epilepsy Currents* 9(4) :108–112. <http://doi.org/10.1111/j.1535-7511.2009.01309.x>
- Hagerman, RJ, Amiri, K, Cronister, A, (1991) Fragile X checklist. *American Journal of Medical Genetics* 38(2-3) : 283-287.
- Hagerman, RJ, Leehey, M, Heinrichs, W, Tassone, F, Wilson, R, Hills, J, Grigsby, J, Gage, B, Hagerman, PJ, (2001) Intention tremor, Parkinsonism and generalized brain atrophy in older male carriers of fragile X. *Neurology* 57 :127-130.
- Hagerman, FJ, Hagerman, PJ, (2002) The fragile X premutation: into the phenotypic fold. *Curr Opin Genet Dev.* 12: 278-283.
- Hagerman, R, (2011) Le portail des maladies rares et des médicaments orphelins – Syndrome de l’X fragile. *Orpha.net*. consultée le 15 septembre 2017.
- Hagerman, RJ, Hagerman, PJ (2002) Fragile X Syndrome. 3. Baltimore: The John Hopkins University Press.
- Hagerman R, Hagerman P, (2013) Advances in clinical and molecular understanding of the FMR1 premutation and fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *Lancet Neurol.* 12 786–798 10.1016/S1474-4422(13)70125-X
- Hagerman, RJ, Jackson, C, Amiri, K, Silverman, AC, O’connor, R, Sobesky, WE, (1992) Fragile X girls : Physical and neurocognitive status and outcome. *Pediatrics* 89 :395-400.
- Hagerman, RJ, Staley, LW, O’Conner, R, Lugenbeel, K, Nelson, D, McLean, SD, et al., (1996) Learning-disabled males with a fragile X CGG expansion in the upper premutation size range. *Pediatrics* 97(1) : 122-126.
- Hall, SS, Frank, MC, Pusiol, GT, Farzin, F, Lightbody, AA, Reiss, AL, (2015) Quantifying naturalistic social gaze in fragile X syndrome using a novel eye tracking paradigm. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 168:564–572.
- Hall, SS, Jiang, H, Reiss, AL, Greicius, MD, (2013) Identifying large-scale brain networks in fragile X syndrome. *JAMA Psychiatry* 70, 1215-1223.
- Hall, SS, Lightbody, AA, Hirt, M, Rezvani, A, Reiss, AL, (2010) Autism in fragile X



- syndrome: a category mistake? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 49 : 921-933.
- Hall, SS, Lightbody, AA, McCarthy, BE, Parker, KJ, Reiss, AL, (2012) Effects of intranasal oxytocin on social anxiety in males with fragile X syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 37:509–518.
- Hallett, M, (2007) Transcranial magnetic stimulation: a primer. *Neuron* 55: 187–99
- Hammond, LS, Macias, MM, Tarleton, JC, Pai, GS, (1997) Fragile X syndrome and deletions in FMR1 : New case and review of the literature. *Am. J. Med. Genet.* 72 :430 -434.
- Hanajima, R, Ugawa, Y, Terao, Y, Sakai, K, Furubayashi, T, Machii, K, Kanazawa, I (1998) Paired-pulse magnetic stimulation of the human motor cortex: differences among I waves. *The Journal of Physiology* 509:607-618.
- Hashimoto, T, Wen, G, Lawton, MT, Boudreau, NJ, Bollen, AW, Yang, GY, Barbaro, NM, Higashida, RT, Dowd, CF, Halbach, VV, Young, WL (2003) Abnormal expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in brain arteriovenous malformations. *Stroke* 34:925–931.
- Henderson C, Wijetunge, L, Kinoshita, MN, Shumway, M, Hammond, RS, Postma, FR, Brynczka, C, Rush, R, Thomas, A, Paylor, R, Warren, ST, Vanderklish, PW, Kind, PC, Carpenter, RL, Bear, MF, Healy, AM, (2012) Reversal of disease-related pathologies in the fragile X mouse model by selective activation of GABAB receptors with arbaclofen. *Sci Transl Med* 4:152ra128.
- Hermans, H, Jelluma, N, Pas van de, FH, Evenhuis, HM, (2012) Feasibility, reliability and validity of the anxiety, depression and mood scale in older adults with intellectual disabilities. *Research in Developmental Disabilities* 33 : 315–323.
- Heulens, I, D’Hulst, C, Van Dam, D, De Deyn, PP, Kooy, RF, (2012) Pharmacological treatment of fragile X syndrome with GABAergic drugs in a knockout mouse model. *Behav Brain Res* 229:244–249, 2012.
- Hirst, MD, Grewal, P, Flannery, A, Slatter, R, Maher, E, Barton, D, Fryns, JP Davies, K, (1995) Two new cases of FMR1 deletion associated with mental impairment. *Am. J. Hum. Genet.* 56 :67-74.
- Huber, K, (2007) Fragile X syndrome: molecular mechanisms of cognitive dysfunction. *A J Psychiatry* 164: 556.
- Huber, KM, Roder, JC, et al., (2001) Chemical induction of mGluR5- and protein synthesis--dependent long-term depression in hippocampal area CA1. *J Neurophysiol* 86(1): 321-325.

- Huber, KM, Gallagher, SM, Warren, ST, Bear, MF, (2002) Altered synaptic plasticity in a mouse model of fragile X mental retardation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 99:7746–7750.
- Hocking, DR, Reeve, J, Porter, MA, (2015) Characterising the Profile of Everyday Executive Functioning and Relation to IQ in Adults with Williams Syndrome: Is the BRIEF Adult Version a Valid Rating Scale? *PLoS One* 10 : e0137628.
- Hoffmann, LR (2017): A Study of RO4917523 in Patients with Fragile X Syndrome. Available at [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). Consulté le 27 avril 2017.
- Hogrefe, (2014) SCQ : Questionnaire de communication sociale pour le dépistage des troubles du spectre autistique. Repéré le 9 décembre 2014, à <http://www.hogrefe.fr/produit/scq-questionnaire-de-communication-sociale-pour-le-depistage-des-troubles-du-spectre-autistique/#information>
- Ilić, TV, Meintzschel, F, Cleff, U, Ruge, D, Kessler, KR, Ziemann, U, (2002) Short-interval paired-pulse inhibition and facilitation of human motor cortex: the dimension of stimulus intensity. *J Physiol* 545 :153–167.
- Indah Winarni, T, Chonchaiya, W, Adams, E, Au, J, Mu, Y, Rivera, SM, Nguyen, DV, Hagerman, RJ, (2012) Sertraline may improve language developmental trajectory in young children with fragile x syndrome: A retrospective chart review. *Autism Res Treat* 104317.
- Inghilleri, M, Berardelli, A, Cruccu, G, Manfredi, M, (1993) Silent period evoked by transcranial stimulation of the human cortex and cervicomedullary junction. *J Physiol* 466:521—34.
- Irwin, SA, Patel, B, Idupulapati, M, Harris, JB, Crisostomo, RA, Larsen, BP, Kooy, F, Willems, PJ, Cras, P, Kozlowski, PB, Swain, RA, Weiler, IJ, Greenough, WT, (2001) Abnormal dendritic spine characteristics in the temporal and visual cortices of patients with fragile-X syndrome: A quantitative examination. *Am J Med Genet* 98:161–167.
- Iwahashi, C, Tassone, F, Hagerman, RJ, Yasui, D, Parrott, G, Nguyen, D, Mayeur, G, Hagerman PJ, (2009) A quantitative ELISA assay for the fragile x mental retardation protein. *J Mol Diagn*. 11(4) : 281-9.
- Jacquemont, S, Curie, A, des Portes, V, Torrioli, MG, Berry-Kravis, E, Hagerman, RJ, Ramos FJ, Cornish, K, He, Y, Paulding, C, Neri, G, Chen, F, Hadjikhani, N, Martinet, D, Meyer, J, Beckmann, JS, Delange, K, Brun, A, Bussy, G, Gasparini, F, Hilse, T, Floesser, A, Branson, J, Bilbe, G, Johns, D, Gomez-Mancilla, B (2011) Epigenetic modification of the FMR1 gene in fragile X syndrome is associated with differential response to the mGluR5 antagonist AFQ056. *Sci Transl Med* 3, 64ra61.

- Janusz, A, *et al.*, (2013) The Fragile X mental retardation protein regulates matrix metalloproteinase 9 mRNA at synapses. *J Neurosci* 33, 18234-18241.
- Julkunen, P, Kallioniemi, E, Kononen, M, Saisanen, L (2013) Feasibility of automated analysis and inter-examiner variability of cortical silent period induced by transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci Methods* 217:75—81.
- Kamen, G, (2004) Reliability of Motor-Evoked Potentials during Resting and Active Contraction Conditions. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 36:1574-1579.
- Kang, JY, Chadchankar, J, Vien, TN, Mighdoll, MI, Hyde, TM, Mather, RJ, Deeb, TZ, Pangalos, MN, Brandon, NJ, Dunlop, J, Moss, SJ, (2017) Deficits in the activity of presynaptic  $\gamma$ -aminobutyric acid type B receptors contribute to altered neuronal excitability in fragile X syndrome. *J Biol Chem.* 21 ;292(16) :6621-6632.
- Kang, KA, Zhang, R, Piao, MJ, Ko, DO, Wang, ZH, Lee, K, Kim, BJ, Shin, T, Park, JW, Lee, NH, Yoo, BS, Hyun, JW (2008) Inhibitory effects of triphlorethol-A on MMP-1 induced by oxidative stress in human keratinocytes via ERK and AP-1 inhibition. *J Toxicol Environ Health Part A* 71:992–9999.
- Kao, D-I, Aldridge, GM, Weile,r IJ, Greenough, WT (2010) Altered mRNA transport, docking, and protein translation in neurons lacking fragile X mental retardation protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:15601– 15606.
- Kaufmann, WE, Abrams, MT, Chen, W, Reiss, AL, (1999) Genotype, molecular phenotype, and cognitive phenotype: corrélations in fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 83 : 286-295.
- Kaufmann, WE, Cortell, R, Kau, AS, Bukelis, 1, Tierney, E, Gray, RM, et al., (2004) Autism spectrum disorder in fragile X syndrome: Communication, social interaction, and specific behaviors. *American Journal of Médical Genelics* Part A, 129A(3) : 225-234.
- Kaufmann, WE, Moser, HW, (2000) Dendritic anomalies in disorders associated with mental retardation. *Cereb. Cortex* 10 : 981–991.
- Keel, JC, Smith, MJ, Wassermann, EM. (2001) safety screening questionnaire for transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol.*1124:720.
- Khandjian, EW, Fortin, A, et al., (1995) A heterogeneous set of FMR1 proteins is widely distributed in mouse tissues and is modulated in cell culture. *Hum Mol Genet* 4(5): 783-789.
- Khandjian, E.W., *et al.* Biochemical evidence for the association of fragile X mental retardation protein with brain polyribosomal ribonucleoparticles. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101, 13357-13362 (2004).

- Kim, H.S. Suh, YH, (2009) Minocycline and neurodegenerative diseases. *Behav Brain Res* 196, 168-179.
- Kimiskidis, VK, Papagiannopoulos, S, Sotirakoglou, K, Kaziz, DA, Mills, KR (2005) Silent period to transcranial magnetic stimulation :construction and properties of stimulus-response curves in healthy volunteer. *Experimental Brain Research* 163 :21-31.
- Kimiskidis, VK, Valentin, A, Kälviäinen, R, (2014), Transcranial magnetic stimulation for the diagnosis and treatment of epilepsy. *Curr Opin Neurol.* 27(2) :236-41.
- Kirsch, P, Esslinger, C, Chen, Q, Mier, D, Lis, S, Siddhanti, S, Gruppe, H, Mattay, VS, Gallhofer, B, Meyer-Lindenberg, A (2005) Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans. *J Neurosci* 25:11489–11493.
- Kolehmainen, K, Karant, Y, (1994) Modeling Methylation and IQ scores in Fragile X Females and Mosaic Males. *American Journal of Medical Genetics* (51) : 328-38.
- Kujirai, T, Caramia, MD, Rothwell, JC, Day, BL, Thompson, PD, Ferbert, A, Wroe, S, Asselman, P, Marsden, CD (1993) Corticocortical inhibition in human motor cortex. *The Journal of Physiology* 471:501-519.
- Kunst, CB, Warren, ST (1994) Cryptic and polar variation of the fragile X repeat could result in predisposing normal alleles. *Cell* 77 : 853–861.
- Laetitia, D, Sandra T, Maud G, Paul DK, Edward W, Miky K (2006) Le syndrome de l'X fragile : Une protéine absente et 1001 ARNm débousolés *M/S : médecine sciences* 22(1).
- Lambiris, N, Peters, H, Bollmann, R, Leschik, G, Leisti, J, Salonen, R, et al., (1999) Rapid FMRI-protein analysis of fetal blood: An enhancement of prénatal diagnostics. *Humait Genetics*, 105(3) : 258-260.
- Lang, N., Rothkegel, H., Terney, D., Antal, A. et Paulus, W. (2013). Minocycline exerts acute inhibitory effects on cerebral cortex excitability in humans. *Epilepsy Research*, 107 ; 302-305.
- Latham, GJ, Coppinger, J, Hadd, AG, Nolin, SL, (2014) The role of AGG interruptions in fragile X repeat expansions: a twenty-year perspective. *Frontiers in Genetics*, 5 : 244.
- Lee, CY, Jaw, T, Tseng HC, Chen IC, Liou HH, et al., (2011) Lovastatin modulates glycogen synthase kinase-3b pathway and inhibits mossy fiber sprouting after pilocarpine-induced status epilepticus. *PLoS One* 7: e38789.

- Leigh, MJ, *et al.*, (2013) A randomized double-blind, placebo-controlled trial of minocycline in children and adolescents with fragile x syndrome. *J Dev Behav Pediatr* 34, 147-155.
- Lessard, M, Chouiali, A, Drouin, R, Sébire, G, Corbin, F, (2012), Quantitative measurement of FMRP in blood platelets as a new screening test for fragile X syndrome. *Clin Genet.* 82(5) :472-7.
- Ligsay, A, Van Dijck, A, Nguyen, D, V, Lozano, R, Chen, Y, Bickel, E, S, Hessel, D, Schneider, A, Angkustsiri, K, Tassone, Ceulemans, B, Kooy, R, F, Hagerman, R, J, (2017) A randomized double-blind, placebo-controlled trial of ganaxolone in children and adolescents with fragile X syndrome. *J Neurodev Disord.* 9(26) : 1-13.
- Liu, B, Li, L, *et al.*, (2013) Regulation of GABAA receptors by fragile X mental retardation protein. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol* 5(3): 169-176.
- Li, W, Cui, Y, *et al.*, (2005) The HMG-CoA reductase inhibitor lovastatin reverses the learning and attention deficits in a mouse model of neurofibromatosis type 1. *Curr Biol* 15(21): 1961-1967.
- Lozano, R, Hare, EB, Hagerman, RJ, (2014) Modulation of the GABAergic pathway for the treatment of fragile X syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat* 10:1769–1779.
- Lugenbeel, KA, Peier, AM, Carson, NL, Chudley, AE, Nelson, DL, (1995) Intragenic loss of function mutations demonstrate the primary role of FMR1 in fragile X syndrome. *Nat Genet* 10(4): 483-5.
- Maes, B, Fryns, JP, Ghesquiere, P, Borghgraef, M, (2000) Phenotypic checklist to screen for fragile X syndrome in people with mental retardation. *Mental Retardation*, 38(3) : 207-215.
- Mandel, JL, Biancalana, V, (2004) Fragile X mental retardation syndrome: From pathogenesis to diagnostic issues. *Growth Hormone et IGF Research : Official Journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society*, 14 Suppl A, S158-65.
- Mann, K, Kiefer, F, Spanagel, R, Littleton, J (2008) Acamprosate: Recent findings and future research directions. *Alcohol Clin Exp Res* 32:1105–1110.
- Mann-Metzer, P, Yarom, Y, (2002) Pre- and postsynaptic inhibition mediated by GABA(B) receptors in cerebellar inhibitory interneurons. *J Neurophysiol.* 82(1) : 183-90.
- Manor, I, Ben-Hayun, R, Aharon-Peretz, J, Salomy, D, Weizman, A, Daniely, Y, Megiddo, D, Newcorn, JH, Biederman, J, Adler, LA, (2012) A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study evaluating the efficacy,

- safety, and tolerability of extended-release metadoxine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 73:1517–1523.
- Manor, I, Rubin, J, Daniely, Y, Adler, LA, (2014) Attention benefits after a single dose of metadoxine extended release in adults with pre- dominantly inattentive ADHD. *Postgrad Med* 126:7–16.
- Marinus Pharmaceuticals: Ganaxolone Treatment in Children with Fragile X syndrome. Available at [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). Consulté le 27 avril 2017.
- Martin, IL, Dunn, SM, (2002) GABA receptors. *Tocris Revs* 20:1–8.
- Matamala, JM, Núñez, C, Lera, L, Verdugo, RJ, Sánchez, H, Albala, C, et al., (2013) Motor evoked potentials by transcranial magnetic stimulation in healthy elderly people. *Somatosens Mot Res.* 30(4):201-5.
- Mazroui, R, Huot, ME, Tremblay, S, Filion, C, Labelle, Y, Khandjian, EW (2002) Trapping of messenger RNA by fragile X mental retardation protein into cytoplasmic granules induces translation repression. *Human Molecular Genetics*, 11(24), 3007-3017.
- Mazzoco, MM, Kates, WR, Baumgardner, TL, Freund, TL, Reiss, AL, (1997) Autistic behaviors among girls with fragile X syndrome. *J. Autism Dev. Disord.* 27 :415-435.
- Mazzocco, MM, Ross, JL, (2007) Neurogenetic Developmental Disorders : Variation of Manifestation in Childhood. Cambridge, MA, MIT Press, 507 p. (p77).
- McCormick, DA, (1989) GABA as an inhibitory neurotransmitter in human cerebral cortex. *J Neurophysiol* 62: 1018–1027.
- McDonnell, MN, Orekhov, Y, Ziemann, U, (2006) The role of GABA(B) receptors in intracortical inhibition in the human motor cortex. *Exp Brain Res* 173:86—93.
- McNamara, JO, (1994) Cellular and molecular basis of epilepsy. *Neuroscience* 14: 3413–25.
- Merenstein, SA, Sobesky, WE, Taylor, AK, Riddle, JE, Tran, HX, Hagerman, RJ, (1996) Molecular-clinical correlations in males with an expanded FMR1 mutation. *Am. J. Med. Genet.* 64 :388-394.
- Michalon, A, Sidorov, M, Ballard, TM, Ozmen, L, Spooren, W, Wettstein, JG, Jaeschke, G, Bear, MF, Lindemann, L, (2012) Chronic pharmacological mGlu5 inhibition corrects fragile X in adult mice. *Neuron* 74:49–56.
- Mihos, CG, Santana, O, (2011) Pleiotropic effects of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Int J Gen Med* 4: 261-271.

- Miyashiro, KY, Beckel-Mitchener, A, Purk, TP, Becker, KG, Barret, T, Liu, L, Carbonetto, S, Weiler, IJ, Greenough, WT, Eberwine, J, (2003) RNA cargoes associating with FMRP reveal deficits in cellular functioning in Fmr1 null mice. *Neuron* 37, 417–431
- Mouledous, L, Diaz, MF, et al., (2007) Extracellular signal-regulated kinase (ERK) inhibition does not prevent the development or expression of tolerance to and dependence on morphine in the mouse. *Pharmacol Biochem Behav* 88(1): 39-46.
- Moshal, KS, Sen, U, Tyagi, N, Henderson, B, Steed, M, Ovechkin, AV, Tyagi, SC, (2006a) Regulation of homocysteine-induced MMP-9 by ERK1/2 pathway. *Am J Physiol Cell Physiol* 290:C883– C891.
- Moshal, K, Singh, M, Sen, U, Rosenberger, D, Henderson, B, Tyagi, N, Zhang, H, Tyagi, SC, (2006b) Homocysteine- mediated activation and mitochondrial translocation of calpain regulates MMP-9 in MVEC. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 291:2825–2835.
- Moy, SS, Nadler, JJ, (2008) Advances in behavioral genetics: mouse models of autism. *Mol Psychiatry*. 13(1):4–26.
- Mullard, A, (2015) Fragile X disappointments upset autism ambitions. *Nat Rev Drug Discov* 14, 151-153.
- Nolin, SI, Brown, WT, et al., (2003) Expansion of the fragile X CGG repeat in females with premutation or intermediate alleles. *Am J Hum Genet* 2003 ;72 :454-64.
- Nolin, SL, Glicksman, A, Ding, X, et al., (2011) Fragile X analysis of 1112 prenatal samples from 1991 to 2010. *Prenat Diagn* 2011;31:925–931.
- Nolin, SL, Glicksman, A, Ding, X, Ersalesi, N, Brown, WT, Sherman, SL, et al., (2011) Fragile X analysis of 1112 prenatal samples from 1991 to 2010. *Prenat. Diagn.* 31 925–931.
- Nolin, SL, Glicksman, A, Ersalesi, N, Dobkin, C, Brown, WT, Cao, R, Blatt, E, Sah, S, Lathnam, Hadd, AG, (2015) Fragile X full mutation expansions are inhibited by one or more AGG interruptions in premutation carriers. *Genetics in Medicine* 17 : 358-364.
- Nolin, SL, Sah, S, Glicksman, A, et al., (2013) Fragile X AGG analysis provides new risk predictions for 45-69 repeat alleles. *Am J Med Genet A* 161A:771–778.
- Nosyreva, ED, Huber, KM, (2006) Metabotropic receptor-dependent long-term depression persists in the absence of protein synthesis in the mouse model of fragile X syndrome. *J Neurophysiol* 95:3291–3295.

- Oberman, L, Ifert-Miller, F, Najib, U, Bashir, S, Woollacott, I, Gonzalez-Heydrich, J, Picker, J, Rotenberg, A, Pascual-Leone, A, (2010) Transcranial Magnetic Stimulation Provides Means to Assess Cortical Plasticity and Excitability in Humans with Fragile X Syndrome and Autism Spectrum Disorder. *Front Synaptic Neurosci.* 2 : 26.
- Oberman, LM, Ifert-Miller, F, Najib, U, Heydrich, JG, Picker, J, Rotenberg, A, Pascual-Leone, A, (2016) Abnormal Mechanisms of Plasticity and Metaplasticity in Autism Spectrum Disorders and Fragile X Syndrome. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 26(7) :617-24.
- Olmos-Serrano, JL, Paluszkiewicz, SM et al., (2010) Defective GABAergic neurotransmission and pharmacological rescue of neuronal hyperexcitability in the amygdala in a mouse model of fragile X syndrome. *J Neurosci* 30(29): 9929-9938.
- Opitz, A. *et al.*, (2013) Physiological observations validate finite element models for estimating subject-specific electric field distributions induced by transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Neuroimage* 81, 253–364.
- Orth, M, Rothwell, JC, (2004) The cortical silent period: intrinsic variability and relation to the waveform of the transcranial magnetic stimulation pulse. *Clinical Neurophysiology* 115:1076-1082.
- Orth, M, Snijders, AH, Rothwell, JC, (2003) The variability of intracortical inhibition and facilitation. *Clinical Neurophysiology* 114:2362-2369.
- Osterweil, EK, Chuang, SC, Chubykin, AA, Sidorov, M, Bianchi, R, Wong, RK, Bear, MF. (2013) Lovastatin corrects excess protein synthesis and prevents epileptogenesis in a mouse model of fragile X syndrome. *Neuron* 77: 243–250.
- Osterweil, EK, Krueger, DD, et al., (2010) Hypersensitivity to mGluR5 and ERK1/2 leads to excessive protein synthesis in the hippocampus of a mouse model of fragile X syndrome. *J Neurosci* 30(46): 15616-15627.
- Pacey, LKK, Heximer, SP, Hampson, DR (2009) Increased GABA(B) receptor-mediated signaling reduces the susceptibility of fragile X knockout mice to audiogenic seizures. *Mol Pharmacol* 76:18–24.
- Padgett, CL, Slesinger, PA. (2010) GABAB receptor coupling to G-proteins and ion channels. *Adv Pharmacol.* 58:123–147.
- Paribello, C, *et al.* (2010) Open-label add-on treatment trial of minocycline in fragile X syndrome. *BMC Neurol* 10 : 91.
- Penagarikano, O, Mulle, JG, Warren, ST, (2007) The patho- physiology of fragile X syndrome. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 8 : 109–129.



- Penfield, W, Jasper, H, (1954) Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain. *Science* 119(3097), 645-646.
- Pfeiffer, BE, Huber, KM, (2009) The state of synapses in fragile X syndrome. *Neuroscientist* 15 :549-567.
- Pieretti, M, Zhang, FP, Fu, YH, Warren, ST, Oostra, BA, Caskey, CT, Nelson, DL, (1991) Absence of expression of the FMR-1 gene in fragile X syndrome. *Cell* 66:817–822.
- Polson, MJR, Barker, AT, Freeston, IL, (1982) Stimulation of nerve trunks with time-varying magnetic fields. *Medical and Biological Engineering and Computing* 2 : 243-244.
- Qin, M, Huang, T, Kader, M, Krych, L, Xia, Z, Burlin, T, Zeidler, Z, Zhao ,T, Smith, CB, (2015) R-baclofen reverses a social behavior deficit and elevated protein synthesis in a mouse model of fragile X Syndrome. *Int J Neuropsychopharmacol* 18:1–13.
- Randi, JH, Berry-Kravis, E, Kaufmann, WE, Ono, MY, Tartaglia, N, Lachiewicz, A, Kronk, R, Delahunty, C, Hessel, D, Visootsak, J, Picker, J, Gane, L, Tranfaglia, M, (2009) Advances in the Treatment of Fragile X Syndrome, *Pediatrics* 123(1) :378-390.
- Rauch, A, Hoyer, J, Guth, S, Zweier, C, Kraus, C, Becker, C, et al., (2006) Diagnostic yield of various genetic approaches in patients with unexplained developmental delay or mental retardation. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 140(19) :2063-2074.
- Reiss, AL, Abrams, MT, Greenlaw, R, Freund, L, Denckla, MB (1995) Neurodevelopmental effects of the FMR-1 full mutation in humans. *Nature Medicine* 1(2) : 159-167.
- Riddle, JE, Cheema, A, Sobesky, WE, Gardner, SC, Taylor, AK, Pennington, BF, Hagerman, RJ, (1998) Phenotypic involvement in females with the FMR1 gene mutation. *Am. J. Ment. Retard.* 102 :590-601.
- Roick, H, von Giesen, HJ, Benecke, R, (1993) On the origin of the postexcitatory inhibition seen after transcranial magnetic brain stimulation in awake human subjects. *Experimental Brain Research* 94 :489-498.
- Romero-Zerbo, Y, Decara, J, el Bekay, R, Sanchez-Salido, L, Del Arco- Herrera, I, de Fonseca, FR, de Diego-Otero, Y, (2009) Protective effects of melatonin against oxidative stress in Fmr1 knockout mice: A therapeutic research model for the fragile X syndrome. *J Pineal Res* 46:224–234.
- Roshan, L, Paradiso, GO, Chen, R, (2003) Two phases of short-interval intracortical inhibition. *Exp Brain Res* 151, 330–337.

- Rösler, KM, Petrow, E, Mathis, J, Arányi, Z, Hess, CW, Magistris, MR, (2002) Effect of discharge desynchronization on the size of motor evoked potentials : an analysis. *Clinical Neurophysiology* 113, 1680-1687.
- Rossi, S, Hallett, M, Rossini, PM, Pascual-Leone, A, (2009) Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol.* 120:2008–39.
- Rossini, PM, Berardelli, A, Deuschl, *et al.*, (1999) Applications of magnetic cortical stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 52(Suppl), 171-185.
- Rousseau, F, Robb, LJ, Rouillard, P, Der Kaloustian, VM, (1994) No mental retardation in a man with 40 % abnormal methylation at the FMR-1 locus and transmission of sperm cell mutations as premutations. *Hum. Mol. Genet.* 6 :927-930.
- Saba, G, Schürhoff, F, Loboier, M, (2008) Chapitre 12 – La stimulation magnétique transcrânienne dans la dépression et la schizophrénie, dans Salvatore Campanella *et al.* Psychopathologie et neurosciences, De Boeck Supérieur « Neurosciences et cognition », p.279-99.
- Sahu, JK, Gulati, S, Sapra, S, Arya, R, Chauhan, S, Chowdhury, MR, Gupta, N, Kabra, M, Gupta, YK, Dwivedi, SN, Kalra, V (2013) Effectiveness and safety of donepezil in boys with fragile x syndrome: A double- blind, randomized, controlled pilot study. *J Child Neurol* 28:570– 575.
- Saisanen, L, Pirinen, E, Teitti, S, Kononen, M, Julkune, NP, Maatta, S, *et al.* (2008) Factors influencing cortical silent period: optimized stimulus location, intensity and muscle contraction. *J Neurosci Methods* 169:231—8.
- Saldarriaga, W, Tassone, F, Gonzalez-Teshima, LY, Forero-Forero, JV, Ayala-Zapata, S, Hagerman, R, (2014) Fragile X syndrome. *Colomb Med* 45:190–198.
- Sale, M, Ridding, M, Nordstrom, M, (2007) Factors influencing the magnitude and reproducibility of corticomotor excitability changes induced by paired associative stimulation. *Experimental Brain Research* 181:615-626.
- Samuels, I. S., Saitta, S. C., and Landreth, G. E. (2009). MAP'ing CNS development and cognition: an ERKsome process. *Neuron* 61, 160–167.
- Sandoz-Canada (2011) "Sandoz Lovastatine, Monographie du produit, Sandoz Canada Inc. Date de révision : 31 janvier 2011."
- Sanger, TD, Garg, RR, Chen, R (2001) Interactions between two different inhibitory systems in the human motor cortex. *The Journal of Physiology* 530:307-317.
- Sansone, SM, Widaman, KF, Hall, SS, Reiss, AL, Lightbody, A, Kaufmann, WE, Berry-Kravis, E, Lachiewicz, A, Brown, EC, Hessler, D, (2013) Psychometric

- Study of the Aberrant Behavior Checklist in Fragile X Syndrome and Implications for Targeted Treatment. *J Autism Dev Disord.*, 42(7) : 1377-1392.
- Santini, E, Valjent, E, Fisone, G, (2008) Parkinson's disease: levodopa-induced dyskinesia and signal transduction. *FEBS J.* 275 : 1392–1399.
- Sherman, SL, Morton, NE, Jacobs, PA, Turner, G, (1984) The marker (X) syndrome: A cytogenetic and genetic analysis. *Annals of Human Genetics*, 48(Pt 1) : 21-37.
- Sherman, S, Pletcher, BA, Driscoll, DA, (2005) Fragile X syndrome: Diagnostic and carrier testing. *Genetics in Medicine : Official Journal of the American College of Medical Genetics* 7(8) : 584-587.
- Sidhu, H, Dansie, LE, Hickmott, PW, Ethell, DW, Ethell, IM, (2014) Genetic removal of matrix metalloproteinase 9 rescues the symptoms of fragile X syndrome in a mouse model. *J Neurosci* 34 : 9867-9879.
- Silva, AJ, Frankland, PW, Marowitz, Z, Friedman, E, Lazlo, G, Cioffi, D, Jacks, T, Bourchou-ladze, R, (1997) A mouse model for the learning and memory deficits associated with neurofibromatosis type I. *Nat. Genet.* 15 : 281–284.
- Snow, K, Doud, LK, Hagerman, R, Pergolizzi, RG, Erster, SH, Thibodeau, SN, (1993) Analysis of a CGG sequence at the FMR-1 locus in fragile X families and in the general population. *Am. J. Hum. Genet.* 53 : 1217–1228.
- Stagg, CJ, Bestmann, S, Constantinescu, AO, Moreno Moreno, L, Allman, C, Meckle, R, Woolrich, M, Near, J, Johansen-Berg, H, Rothwell, JC, (2011) Relationship between physiological measures of excitability and levels of glutamate and GABA in the human motor cortex. *J Physiol* 589(23) : 5845-55.
- Stern, WM, Sander, JW, Rothwell, JC, Sisodiya, SM, (2017) Impaired intracortical inhibition demonstrated in vivo in people with Dravet syndrome. *Neurology.* 88(17) :1659-1665.
- Subramaniam, S, Zirrgiebel, U, et al., (2004) ERK activation promotes neuronal degeneration predominantly through plasma membrane damage and independently of caspase-3. *J Cell Biol* 165(3): 357-369.
- Sutherland, GR, (1977) Fragile sites on human chromosomes: Demonstration of their dependence on the type of tissue culture medium. *Science*, 197(4300) : 265-266.
- Tarleton, JC, Richie, R, Schwartz, C, Rao, K, Aylsworth, AS, Lachiewicz, A, (1993) An extensive de novo deletion removing FMR1 in a patient with mental retardation and the fragile X syndrome phenotype. *Hum. Mol. Genet.* 2 :1973-1974.

- Tassinari, CA, Cincotta, M, Zaccara, G, Michelucci, R, (2003) Transcranial magnetic stimulation and epilepsy. *Clin Neurophysiol* 114: 777–798
- Tassone, F, Hagerman, RJ, Iklé, DN, Dyer, PN, Lampe, M, Willemsen, R, Oostra, BA, Taylor, AK. (1999) FMRP expression as a potential prognostic indicator in fragile X syndrome. *Am J Med Genet*. 84:250–261.
- Tassone, F, Hagerman, RJ, *et al.*, (2000) Clinical involvement and protein expression in individuals with FMR1 premutation. *Am J Med Genet* 91 : 144-52.
- Terao, Y, Ugawa, Y, (2002) Basic mechanisms of TMS. *J Clin Neurophysiol* 19: 322-43.
- Theodore, WH, (2003) Transcranial Magnetic Stimulation in Epilepsy. *Epilepsy Currents* 3(6), 191–197.
- Theodore, WH, (2001) Transcranial magnetic stimulation in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2: S36–S40.
- Thomas, AM, Bui, N, Perkins, JR, Yuva-Paylor, LA, Paylor, R (2012) Group I metabotropic glutamate receptor antagonists alter select behaviors in a mouse model for fragile X syndrome. *Psychopharmacology* (Berl) 219:47–58.
- Thut, G, Nietzel, A, Brandt, SA, Pascual-Leone, A, (2006) Alpha-ban electroencephalographic activity over occipital cortex indexes visuospatial attention bias and predicts visual target detection. *J. Neurosci.* 13(26) : 9494-502.
- Thut G, Veniero, D, Romei, V, Miniussi, C, Schyns, P, Gross, J, (2011) Rhythmic TMS causes local entrainment of natural oscillatory signatures. *Curr. Biol.* 21 : 1176–1185.
- Todorov, T, Todorova, A, Kirov, A, Dimitrov, B, Carvalho, R, Nygren, AOH, Boneva, I, Mitev, V, (2009) Fragile X mosaic male full mutation/normal allele detected by PCR/MS-MLPA. *BMJ Case Reports*, 2009, bcr06.2008.0139.
- Travis, J, (2001) Fragile X Protein Reveals Its RNA Partners. *Society for Science and the Public* 160 : 325.
- Tremblay S., Beaulé V., Proulx S., de Beaumont L., Marjańska M., Doyon J., et al. . (2013). Relationship between transcranial magnetic stimulation measures of intracortical inhibition and spectroscopy measures of GABA and glutamate+glutamine. *J. Neurophysiol.* 109, 1343–1349.
- Tuncbilek, E, Alikasifoglu, M, Aktas, D, Duman, F, Yanik, H, Anar, B, et al. (2000) Screening for the fragile X syndrome among mentally retarded males by hair root analysis. *American Journal of Medical Genetics* 95(2) : 105-107.

- Tyagi, N, Gillespie, W, Vacek, JC, Sen, U, Tyagi, SC, Lominadze, D, (2009) Activation of GABA-A Receptor Ameliorates Homocysteine-Induced MMP-9 Activation by ERK Pathway, *J Cell Physiol* 220(1) : 257-266.
- Valls-Sole, J, Pascual-Leone, A, Wassermann, EM, Hallett, M, (1992) Human motor evoked responses to paired transcranial magnetic stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 85:355—64.
- Van den Steen, PE, *et al.*, (2002) Biochemistry and molecular biology of gelatinase B or matrix metalloproteinase-9 (MMP-9). *Crit Rev Biochem Mol Biol* 37, 375-536.
- Van der Molen, MJW, Stam, CJ, van der Molen, MW, (2014) Resting-State EEG Oscillatory Dynamics in Fragile X Syndrome: Abnormal Functional Connectivity and Brain Network Organization, *PLoS One* 9(2).
- Vandooren, J, Van den Steen, PE, Opdenakker, G, (2013) Biochemistry and molecular biology of gelatinase B or matrix metalloproteinase-9 (MMP-9): the next decade. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 48 : 222-272.
- Veeraragavan, S, Bui, N, Perkins, JR, Yuva-Paylor, LA, Carpenter, RL, Paylor, R, (2011) Modulation of behavioral phenotypes by a muscarinic M1 antagonist in a mouse model of fragile X syndrome. *Psychopharmacol* 217:143–151.
- Ventura, R, Pascucci, T, Catania, MV, Musumeci, SA, Puglisi-Allegra, S (2004) Object recognition impairment in Fmr1 knockout mice is reversed by amphetamine: Involvement of dopamine in the medial prefrontal cortex. *Behav Pharmacol* 15:433–442.
- Verkerk, AJ, Pieretti, M, Sutcliffe, JS, Fu, Y-H, Kuhl, A, Pizzuti, A, Reiner, O, Richards, S, Victoria, MF, Zhang, F, Eussen, BE, van Ommen, GJ, Blonden, LAJ, Riggins, GJ, Chastain, JL, Kunst, CB, Galjaard, H, Caskey, CT, Nelson, DL, Oostra, BA, Warren, ST, (1991). Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. *Cell* 65 :905-914.
- Vincent, S, Heitz, D, Petit, C, Kretz, C, Oberle, I, Mandel, JL, (1991). Abnormal pattern detected in fragile-X patients by pulsed-field gel electrophoresis. *Nature* 349 :674-676.
- Volkmar, FR, Paul, R, Rogers, SJ, Pelphrey, KA, (2014). Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders, Assessment, Interventions, and Policy (4 ed.). Hoboken, NJ: John Wiley et Sons
- Vranesic, I, Ofner, S, Flor, PJ, Bilbe, G, Bouhelal, R, Enz, A, Desrayaud, S, McAllister, K, Kuhn, R, Gasparini, F, (2014). AFQ056/mavoglurant, a novel clinically effective mGluR5 antagonist: Identification, SAR and pharmacological characterization. *Bioorg Med Chem* 22:5790– 5803,

- Wagner, T. A. Z., Grodzinsky, M. A. J., Pascual-Leone, A., (2004). Three-dimensional head model simulation of transcranial magnetic stimulation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 51, 1586-1598.
- Wahlstrom-Helgren, S, Klyachko, VA, (2015). GABA-B receptor-mediated feed-forward circuit dysfunction in the mouse model of fragile X syndrome. *The Journal of Physiology*. 593(22):5009-5024.
- Wang, T, Amemiya, Y, Henry, P, Seth, A, Hanna, W, Hsieh, ET. (2015). Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification Can Clarify HER2 Status in Gastric Cancers with “Polysomy 17”. *J Cancer* 6(5):403-408.
- Wang, DD, Englot, DJ, Garcia, PA, Lawton, MT, Young, WL, (2012) Minocycline- and tetracycline-class antibiotics are protective against partial seizures in vivo. *Epilepsy et Behavior*. 24, 314—318.
- Wang, J, Ethridge, LE, Mosconi, MW, White, SP, Binder, DK, Pedapati, EV, Erickson, CA, Byerly, J, Sweeney, JA, (2017) A resting EEG study of neocortical hyperexcitability and altered functional connectivity in fragile X syndrome. *Journal of Neurodevelopmental Disorders* 9 :11.
- Wang, X, Snape, M, et al., (2012) Activation of the extracellular signal-regulated kinase pathway contributes to the behavioral deficit of fragile x-syndrome. *J Neurochem* 121(4): 672-679.
- Wang, YC, Lin, ML, Lin, SJ, Li, YC, Li, SY, (1997) Novel point mutation within intron 10 of FMR-1 gene causing fragile X syndrome. *Hum Mutat* 10(5): 393-9.
- Wassermann, EM, (1998) Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5–7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 108:1–16.
- Wassermann, EM, Pascual-Leone, A, Valls-Sole, J, Toro, C, Cohen, LG, Hallett, M, (1993) Topography of the inhibitory and excitatory responses to transcranial magnetic stimulation in a hand muscle. *Electromyography and Clinical Neurophysiology* 89 : 424-33.
- Watanabe, M, Maemura, K, Kanbara, K, Tamayama, T, Hayasaki, H, (2002) GABA and GABA receptors in the central nervous system and other organs. *Int Rev Cytol* 213:1–47.
- Weiler, IJ, Irwin, SA, et al., (1997) Fragile X mental retardation protein is translated near synapses in response to neurotransmitter activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94(10): 5395-5400.

- Werhahn, K, Kunesch, E, Noachtar, S, Benecke, R, Classen, J, (1999) Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans *J Physiol* 517 :591-597.
- Willemsen, R, Anar, B, De Diego Otero, Y, de Vries, BB, Hilhorst-Hofstee, Y, Smits, A, van Looveren, E, Willems, PJ, Galjaard, H, and Oostra, BA, (1999) Noninvasive test for fragile X syndrome, using hair root analysis. *Am J human genetics* 65 :98-103.
- Wilson, SA, Thickbroom, GW, Mastaglia, FL, (1993) Topography of excitatory and inhibitory muscle reponses evoked by transcranial magnetic stimulation in the human motor cortex. *Neuroscience Letters* 154, 52-56.
- Wohrle, D, D. Kotzot, MC, Hirst, A, Manca, B, Korn, A, Schmidt, G, Barbi, HD, Rott, A, Poustka, KE, Davies, et al., (1992) A microdeletion of less than 250 kb, including the proximal part of the FMR-I gene and the fragile-X site, in a male with the clinical phenotype of fragile-X syndrome. *Am J Hum Genet* 51(2): 299-306.
- Wolff, DJ, Gustashaw, KM, Zurcher, V, Ko, L, White, W, Weiss, L, Van Dyke, DL, Schwartz, S, Willard, HF, (1997) Deletions in Xq26.3-q27.3 including FMR1 result in a severe phenotype in a male and variable phenotypes in females depending upon the X inactivation pattern. *Hum Genet* 100(2): 256-61.
- Xu, ZH, Yang, Q, Feng, B, Liu, SB, Zhang, N, Xing, JH, Li, XQ, Wu, YM, Gao, GD, Zhao, MG (2012) Group I mGluR antagonist rescues the deficit of D1-induced LTP in a mouse model of fragile X syndrome. *Mol Neurodegener* 7:24.
- Yan, JQ, Ma, YJ, Sun, JC, Bai, SF, Huang, LN, (2014) Neuroprotective effect of lovastatin by inhibiting NMDA receptor1 in 6-hydroxydopamine treated PC12 cells. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine* 7(10) : 3313–3319.
- Yan, QJ, Rammal, M, Tranfaglia, M, Bauchwitz, RP, (2005) Suppression of two major Fragile X Syndrome mouse model phenotypes by the mGluR5 antagonist MPEP. *Neuropharmacology* 49:1053–1066.
- Yau, JM, Hua, J, Liao, DA, Desmond, JE, (2013) Efficient and robust identification of concurrent TMS-fMRI Experiments. *NeuroImage* 76 :134-44.
- Yong, VW, *et al.*, (2004) The promise of minocycline in neurology. *Lancet Neurol* 3 : 744-751.
- Yu, S, Pritchard, M, Kermer, E, Lynch, M, Nancarrow, J, Baker, E, Holman, K, Mulley, JC, Warren, ST, Schlessinger, D, Sutherland, GR Richards, RI, (1991) Fragile X genotype characterized by an unstable region of DNA. *Science* 252 :1179-1181.

- Yrigollen, CM, Durbin-Johnson, B, Gane, L, et al., (2012) AGG interruptions within the maternal *FMRI* gene reduce the risk of offspring with fragile X syndrome. *Genet Med* 14:729–736.
- Zhong, N, Ju, W, Pietrofesa, J, Wang, D, Dobkin, C, Brown WT, (1996) Fragile X “gray zone” alleles: AGG patterns, expansion risks, and associated haplotypes. *Am. J. Med. Genet.* 64 : 261–265.
- Ziemann, U, (1999) Intracortical inhibition and facilitation in the conventional paired TMS paradigm. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 51(Suppl), 127-136.
- Ziemann, U, Lönnecker, S, Steinhoff, BJ, Paulus, W, (1996) The effect of lorazepam on the motor cortical excitability in man. *Exp Brain Res* 109 :127–135.
- Ziemann, U, Chen, R, Cohen, LG, Hallett, M, (1998a) Dextromethorphan decreases the excitability of the human motor cortex. *Neurology* 51, 1320-1324.
- Ziemann, U, Rothwell, JC, Ridding, MC, (1996b) Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *Journal of Physiology* 496, 873-881.
- Zingerevich, C, Greiss-Hess, L, Lemons-Chitwood, K, Harris, SW, Hessel, D, Cook, K, Hagerman, RJ, (2009) Motor abilities of children diagnosed with fragile X syndrome with and without autism. *J Intellect Disabil Res* 53:11–18.



## ANNEXE 1

### Questionnaire de contre-indications à la stimulation magnétique transcrânienne

(Lefaucheur et al, 2011)

Questions	Oui	Non
1. Avez-vous déjà reçu des stimulations magnétiques dans le passé ? Si oui, avez-vous eu des effets secondaires ou des complications?		
2. Avez-vous déjà subi une IRM dans le passé ? Si oui, pouvez-vous donner la date du dernier examen (jj/mm/aa) ____/____/____		
3. Avez-vous des particules métalliques (éclats, clips, etc.) dans le cerveau ou le cuir chevelu ? Si oui, pouvez-vous indiquer de quel métal il s'agit.		
4. Avez-vous des problèmes d'audition ou de sifflement dans les oreilles (acouphènes) ?		
5. Avez-vous un implant cochléaire ?		
6. Avez-vous un stimulateur cardiaque (pacemaker) ?		
7. Avez-vous déjà eu une intervention chirurgicale au cerveau ou à la moelle épinière ? Si oui, pouvez-vous indiquer la nature de cette intervention.		
8. Avez-vous un neurostimulateur (cortical, cérébral profond, du nerf vague, médullaire, etc.) implanté dans votre corps ? Si oui, pouvez-vous indiquer de quel type de stimulateur il s'agit.		
9. Avez-vous un dispositif implanté de diffusion de médicaments (pompe) ? Si oui, pouvez-vous indiquer de quel type de pompe il s'agit.		
10. Avez-vous une valve de dérivation du liquide céphalorachidien pour traiter une hydrocéphalie ?		
11. Avez-vous déjà eu des convulsions ou une crise d'épilepsie ?		
12. Avez-vous déjà eu une perte de connaissance ou une syncope ? Si oui, pouvez-vous décrire dans quelle occasion.		
13. Avez-vous déjà eu un traumatisme crânien sévère (c'est-à-dire suivi par une perte de connaissance) ?		
14. Avez-vous une maladie neurologique ou psychiatrique ? Si oui, pouvez-vous indiquer la nature de cette maladie. _____		
15. Avez-vous une maladie grave, notamment cardiaque ou respiratoire ? Si oui, pouvez-vous indiquer la nature de cette maladie.		
16. Êtes-vous enceinte ou est-il possible que vous le soyez ?		
17. Êtes-vous en privation de sommeil ou en décalage horaire ?		

18. Avez-vous une consommation excessive de café, d'alcool, ou de médicament ? Si oui, pouvez-vous indiquer la nature de la (ou les) substance(s) consommées.		
19. Prenez-vous des médicaments ? Si oui, pouvez-vous en indiquer la liste complète. _____		
20. Avez-vous récemment (moins d'un mois) arrêté de consommer un médicament ? Si oui, pouvez-vous indiquer lequel (lesquels). _____		

*Seule une réponse affirmative à la question 5 constitue une contre-indication absolue à la SMT. Cependant, dans le cadre de la présente étude, une réponse positive aux questions 6, 7, 8, 9, 10, 11, 14, 16, 17 ou 18 sera suffisante pour justifier l'exclusion du participant.*

## **ANNEXE 2**

# **Guide de préparation**

2016

Bonjour chers parents,

Ce guide servira à orienter vos séances préparatoires à la passation des expérimentations en laboratoire de recherche au CHUS Fleurimont de Sherbrooke. Comme vous pourrez le constater, la préparation s'effectuera sur une période de 3 semaines, à raison de 4 séances par semaine idéalement (ce qui équivaut à une journée sur deux). Les séances de la première semaine prendront **5 minutes**, de la deuxième semaine **10 minutes** et de la dernière semaine **15 minutes**. Évidemment, plus votre enfant pratiquera la simulation, plus les chances de réussite lors de la séance réelle seront élevées. Aussi, chaque semaine s'accompagnera de l'ajout d'un nouvel élément à la préparation. Cette exposition aux sons et à l'environnement associés à l'examen d'imagerie est prévue pour faciliter l'acclimatation de votre enfant à l'activité et de reproduire le plus fidèlement possible, dans le contexte de la maison, l'environnement qu'il rencontrera durant la séance.

Pour assurer un suivi, chaque séance est accompagnée d'une feuille-guide avec une indication du numéro de la séance et de la semaine. Pour que nous puissions évaluer l'évolution de votre enfant, vous devrez cocher les éléments qu'il parvient à faire complètement. Aussi, une place est laissée pour indiquer vos commentaires sur le déroulement de l'activité.

À la fin du document, vous trouverez un calendrier. Faites un X sur les dates où vous aurez pratiquer avec votre enfant. Une fois les 3 semaines de préparation complétées, nous analyserons avec l'aide de vos feuilles guide, l'évolution de votre enfant et déterminerons s'il semble prêt à débiter l'expérience en laboratoire.

Dans l'ensemble, tel que visionné dans la vidéo, la tâche principale de votre enfant sera de rester **immobile**, couché par terre, la tête sous une chaise. Ceci à pour but de reproduire l'effet de confinement de l'appareil. Vous pouvez installer des oreillers autour de sa tête pour l'aider à rester immobile et confortable. Si vous en avez la possibilité, vous nous suggérons d'installer un appareil de visionnement (écran, Ipad) sous la chaise afin que votre enfant puisse regarder une vidéo de son choix durant la pratique. Nous utiliserons la même vidéo lors de votre visite pour effectuer l'examen réel. Le contenu ne doit toutefois pas être trop stimulant afin de limiter au maximum les mouvements. La passation réelle de l'examen oblige le port de bouchons intra-

auriculaire et de couvres-oreilles. Nous vous suggérons d'utiliser des bouchons lors des pratiques afin d'habituer vos enfants à les porter.

Tout au long de la préparation de votre enfant, un suivi hebdomadaire sera effectué par un des membres de l'équipe de recherche. Vous pourrez cependant joindre en tout temps Florence Morin-Parent au (819) 806-XXXX ou au [XXXX@gmail.com](mailto:XXXX@gmail.com) si vous avez des questions.

Votre motivation et votre attitude à l'égard du déroulement des pratiques sont des outils essentiels à la réussite de la séance d'imagerie. Plusieurs études montrent qu'une attitude positive du parent face à l'examen d'imagerie et son implication dans les pratiques à la maison sont des facteurs déterminants pour la passation avec succès de l'examen.

Voici quelques conseils à savoir avant de débiter votre planification de préparation :

1. Il est bien important d'expliquer à votre enfant de façon globale ce en quoi consistent les séances préparatoires avant de débiter ;
2. Pour les pratiques, privilégier un moment où il sera réceptif et calme, comme la période suivant un repas par exemple. Vous pouvez aussi profiter de la période précédant une activité agréable ou une récompense, qui est imbriquée dans votre routine journalière ;
3. Après quelques séances de pratique, tenter de varier l'endroit afin de maximiser l'adaptation de votre enfant (ex. dans la chambre, le salon, la cuisine, etc.) ;
4. Prenez le temps de choisir une vidéo qui l'intéresse et installer préalablement le iPad/écran sous la chaise avant de débiter la simulation. Éviter les vidéos qui induisent une excitation chez votre enfant ;
5. Mettez une couverture sur son corps et ses jambes et la serrer confortablement sous lui. Ceci l'aidera à limiter ses mouvements.

Merci beaucoup et bonne préparation !

N'hésitez pas à nous contacter si vous avez des questions.

Florence Morin-Parent, Dr Jean-Francois Lepage et Dr Francois Corbin

## **Semaine 1**

# Séance 1 semaine 1

---

Pour la première semaine, l'objectif sera de faire pratiquer votre enfant pendant une période de **5 minutes**. Comme mentionné plus haut, voici quelques directives à suivre pour vous guider dans votre pratique. Il est important de rappeler que l'activité doit demeurer dans les limites de votre enfant. Veuillez cocher toutes les étapes que votre enfant réussira, inscrire l'heure du début, de la séance, la date et vos commentaires du déroulement de la pratique s'il y a lieu.

La séance débute au moment où vous aurez placé la chaise et le iPad/tablette au-dessus de la tête de votre enfant.

Date (jj/mm/aa) : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Heure du début : \_\_\_\_\_

- ☐ Mettez les bouchons intra-auriculaires;
- ☐ Demandez à votre enfant de se coucher sur le sol;
- ☐ Placez la chaise au-dessus de sa tête;
- ☐ Débutez la vidéo choisie préalablement;
- ☐ Demandez-lui de ne pas bouger pendant 5 minutes;
- ☐ Débutez les sons de l'IRM.

Commentaires :

---

---

---

Nom du parent : \_\_\_\_\_

## Séance 2 semaine 1

---

Pour la première semaine, l'objectif sera de faire pratiquer votre enfant pendant une période de **5 minutes**. Comme mentionné plus haut, voici quelques directives à suivre pour vous guider dans votre pratique. Il est important de rappeler que l'activité doit demeurer dans les limites de votre enfant. Veuillez cocher toutes les étapes que votre enfant réussira, inscrire l'heure du début, de la séance, la date et vos commentaires du déroulement de la pratique s'il y a lieu.

La séance débute au moment où vous aurez placé la chaise et le iPad au-dessus de la tête de votre enfant.

Date (jj/mm/aa) : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Heure du début : \_\_\_\_\_

- ☐ Mettez les bouchons intra-auriculaires;
- ☐ Demandez à votre enfant de se coucher sur le sol;
- ☐ Placez la chaise au-dessus de sa tête;
- ☐ Débutez la vidéo choisie préalablement;
- ☐ Demandez-lui de ne pas bouger pendant 5 minutes;
- ☐ Débutez les sons de l'IRM.

Commentaires :

---

---

---

Nom du parent : \_\_\_\_\_



# Séance 3 semaine 1

---

Pour la première semaine, l'objectif sera de faire pratiquer votre enfant pendant une période de **5 minutes**. Comme mentionné plus haut, voici quelques directives à suivre pour vous guider dans votre pratique. Il est important de rappeler que l'activité doit demeurer dans les limites de votre enfant. Veuillez cocher toutes les étapes que votre enfant réussira, inscrire l'heure du début, de la séance, la date et vos commentaires du déroulement de la pratique s'il y a lieu.

La séance débute au moment où vous aurez placé la chaise et le iPad au-dessus de la tête de votre enfant.

Date (jj/mm/aa) : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Heure du début : \_\_\_\_\_

- ☐ Mettez les bouchons intra-auriculaires;
- ☐ Demandez à votre enfant de se coucher sur le sol;
- ☐ Placez la chaise au-dessus de sa tête;
- ☐ Débutez la vidéo choisie préalablement;
- ☐ Demandez-lui de ne pas bouger pendant 5 minutes;
- ☐ Débutez les sons de l'IRM.

Commentaires :

---

---

---

Nom du parent : \_\_\_\_\_

# Séance 4 semaine 1

---

Pour la première semaine, l'objectif sera de faire pratiquer votre enfant pendant une période de **5 minutes**. Comme mentionné plus haut, voici quelques directives à suivre pour vous guider dans votre pratique. Il est important de rappeler que l'activité doit demeurer dans les limites de votre enfant. Veuillez cocher toutes les étapes que votre enfant réussira, inscrire l'heure du début, de la séance, la date et vos commentaires du déroulement de la pratique s'il y a lieu.

La séance débute au moment où vous aurez placé la chaise et le iPad au-dessus de la tête de votre enfant.

Date (jj/mm/aa) : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Heure du début : \_\_\_\_\_

- ☐ Mettez les bouchons intra-auriculaires;
- ☐ Demandez à votre enfant de se coucher sur le sol;
- ☐ Placez la chaise au-dessus de sa tête;
- ☐ Débutez la vidéo choisie préalablement;
- ☐ Demandez-lui de ne pas bouger pendant 5 minutes;
- ☐ Débutez les sons de l'IRM.

Commentaires :

---

---

---

Nom du parent : \_\_\_\_\_

## **Semaine 2**

# Séance 1 semaine 2

---

Pour la première semaine, l'objectif sera de faire pratiquer votre enfant pendant une période de **10 minutes**.. Comme mentionnez plus haut, voici quelques directives à suivre pour vous guider dans votre pratique. Il est important de rappeler que l'activité doit demeurer dans les limites de votre enfant. Veuillez cocher toutes les étapes que votre enfant réussira, inscrire l'heure du début, de la séance, la date et vos commentaires du déroulement de la pratique s'il y a lieu.

La séance débute au moment où vous aurez placé la chaise et le iPad au-dessus de la tête de votre enfant.

Date (jj/mm/aa) : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Heure du début : \_\_\_\_\_

- ☐ Mettez les bouchons intra-auriculaires;
- ☐ Demandez à votre enfant de se coucher sur le sol;
- ☐ Placez la chaise au-dessus de sa tête;
- ☐ Débutez la vidéo choisie préalablement;
- ☐ **Placer une serviette roulée ou un coussin de chaque côté de sa tête (entre la tête et les barreaux de chaise);**
- ☐ Demandez-lui de ne pas bouger pendant 10 minutes;
- ☐ Débutez les sons de l'IRM.

Commentaires :

---

---

---

Nom du parent : \_\_\_\_\_

## Séance 2 semaine 2

---

Pour la première semaine, l'objectif sera de faire pratiquer votre enfant pendant une période de **10 minutes**. Comme mentionné plus haut, voici quelques directives à suivre pour vous guider dans votre pratique. Il est important de rappeler que l'activité doit demeurer dans les limites de votre enfant. Veuillez cocher toutes les étapes que votre enfant réussira, inscrire l'heure du début, de la séance, la date et vos commentaires du déroulement de la pratique s'il y a lieu.

La séance débute au moment où vous aurez placé la chaise et le iPad au-dessus de la tête de votre enfant.

Date (jj/mm/aa) : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Heure du début : \_\_\_\_\_

- ☐ Mettez les bouchons intra-auriculaires;
- ☐ Demandez à votre enfant de se coucher sur le sol;
- ☐ Placez la chaise au-dessus de sa tête;
- ☐ Débutez la vidéo choisie préalablement;
- ☐ **Placer une serviette roulée ou un coussin de chaque côté de sa tête (entre la tête et les barreaux de chaise);**
- ☐ Demandez-lui de ne pas bouger pendant 10 minutes;
- ☐ Débutez les sons de l'IRM.

Commentaires :

---

---

---

Nom du parent : \_\_\_\_\_

## Séance 3 semaine 2

---

Pour la première semaine, l'objectif sera de faire pratiquer votre enfant pendant une période de **10 minutes**. Comme mentionné plus haut, voici quelques directives à suivre pour vous guider dans votre pratique. Il est important de rappeler que l'activité doit demeurer dans les limites de votre enfant. Veuillez cocher toutes les étapes que votre enfant réussira, inscrire l'heure du début, de la séance, la date et vos commentaires du déroulement de la pratique s'il y a lieu.

La séance débute au moment où vous aurez placé la chaise et le iPad au-dessus de la tête de votre enfant.

Date (jj/mm/aa) : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Heure du début : \_\_\_\_\_

- ☐ Mettez les bouchons intra-auriculaires;
- ☐ Demandez à votre enfant de se coucher sur le sol;
- ☐ Placez la chaise au-dessus de sa tête;
- ☐ Débutez la vidéo choisie préalablement;
- ☐ **Placer une serviette roulée ou un coussin de chaque côté de sa tête (entre la tête et les barreaux de chaise);**
- ☐ Demandez-lui de ne pas bouger pendant 10 minutes;
- ☐ Débutez les sons de l'IRM.

Commentaires :

---



---



---

Nom du parent : \_\_\_\_\_

## Séance 4 semaine 2

---

Pour la première semaine, l'objectif sera de faire pratiquer votre enfant pendant une période de **10 minutes**. Comme mentionné plus haut, voici quelques directives à suivre pour vous guider dans votre pratique. Il est important de rappeler que l'activité doit demeurer dans les limites de votre enfant. Veuillez cocher toutes les étapes que votre enfant réussira, inscrire l'heure du début, de la séance, la date et vos commentaires du déroulement de la pratique s'il y a lieu.

La séance débute au moment où vous aurez placé la chaise et le iPad au-dessus de la tête de votre enfant.

Date (jj/mm/aa) : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Heure du début : \_\_\_\_\_

- ☐ Mettez les bouchons intra-auriculaires;
- ☐ Demandez à votre enfant de se coucher sur le sol;
- ☐ Placez la chaise au-dessus de sa tête;
- ☐ Débutez la vidéo choisie préalablement;
- ☐ **Placer une serviette roulée ou un coussin de chaque côté de sa tête (entre la tête et les barreaux de chaise);**
- ☐ Demandez-lui de ne pas bouger pendant 10 minutes;
- ☐ Débutez les sons de l'IRM.

Commentaires :

---



---



---

Nom du parent : \_\_\_\_\_



## **Semaine 3**

## Séance 1 semaine 3

---

Pour la première semaine, l'objectif sera de faire pratiquer votre enfant pendant une période de **15 minutes**. Comme mentionné plus haut, voici quelques directives à suivre pour vous guider dans votre pratique. Il est important de rappeler que l'activité doit demeurer dans les limites de votre enfant. Veuillez cocher toutes les étapes que votre enfant réussira, inscrire l'heure du début, de la séance, la date et vos commentaires du déroulement de la pratique s'il y a lieu.

La séance débute au moment où vous aurez placé la chaise et le iPad au-dessus de la tête de votre enfant.

Date (jj/mm/aa) : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Heure du début : \_\_\_\_\_

- ☐ Demandez à les bouchons intra-auriculaires;
- ☐ Demandez à votre enfant de se coucher sur le sol;
- ☐ Placez la chaise au-dessus de sa tête;
- ☐ Débutez la vidéo choisie préalablement;
- ☐ Placer une serviette roulée ou un coussin de chaque côté de sa tête (entre la tête et les barreaux de chaise);
- ☐ **Placer une serviette ou un drap sur le dessus de la chaise, de sorte que les côtés toucheront le sol pour former une sorte de lieu clos au niveau de sa tête;**
- ☐ Demandez-lui de ne pas bouger pendant 15 minutes;
- ☐ Débutez les sons de l'IRM.

Commentaires :

---



---



---

Nom du parent : \_\_\_\_\_

## Séance 2 semaine 3

---

Pour la première semaine, l'objectif sera de faire pratiquer votre enfant pendant une période de **15 minutes**. Comme mentionné plus haut, voici quelques directives à suivre pour vous guider dans votre pratique. Il est important de rappeler que l'activité doit demeurer dans les limites de votre enfant. Veuillez cocher toutes les étapes que votre enfant réussira, inscrire l'heure du début, de la séance, la date et vos commentaires du déroulement de la pratique s'il y a lieu.

La séance débute au moment où vous aurez placé la chaise et le iPad au-dessus de la tête de votre enfant.

Date (jj/mm/aa) : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Heure du début : \_\_\_\_\_

- ☐ Demandez à les bouchons intra-auriculaires;
- ☐ Demandez à votre enfant de se coucher sur le sol;
- ☐ Placez la chaise au-dessus de sa tête;
- ☐ Débutez la vidéo choisie préalablement;
- ☐ Placer une serviette roulée ou un coussin de chaque côté de sa tête (entre la tête et les barreaux de chaise);
- ☐ **Placer une serviette ou un drap sur le dessus de la chaise, de sorte que les côtés toucheront le sol pour former une sorte de lieu clos au niveau de sa tête;**
- ☐ Demandez-lui de ne pas bouger pendant 15 minutes;
- ☐ Débutez les sons de l'IRM.

Commentaires :

---

---

---

Nom du parent : \_\_\_\_\_

## Séance 3 semaine 3

---

Pour la première semaine, l'objectif sera de faire pratiquer votre enfant pendant une période de **15 minutes**. Comme mentionnez plus haut, voici quelques directives à suivre pour vous guider dans votre pratique. Il est important de rappeler que l'activité doit demeurer dans les limites de votre enfant. Veuillez cocher toutes les étapes que votre enfant réussira, inscrire l'heure du début, de la séance, la date et vos commentaires du déroulement de la pratique s'il y a lieu.

La séance débute au moment où vous aurez placé la chaise et le iPad au-dessus de la tête de votre enfant.

Date (jj/mm/aa) : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Heure du début : \_\_\_\_\_

- ☐ Demandez à les bouchons intra-auriculaires;
- ☐ Demandez à votre enfant de se coucher sur le sol;
- ☐ Placez la chaise au-dessus de sa tête;
- ☐ Débutez la vidéo choisie préalablement;
- ☐ Placer une serviette roulée ou un coussin de chaque côté de sa tête (entre la tête et les barreaux de chaise);
- ☐ **Placer une serviette ou un drap sur le dessus de la chaise, de sorte que les côtés toucheront le sol pour former une sorte de lieu clos au niveau de sa tête;**
- ☐ Demandez-lui de ne pas bouger pendant 15 minutes;
- ☐ Débutez les sons de l'IRM.
- ☐

Commentaires :

---

---

---

Nom du parent : \_\_\_\_\_

## Séance 4 semaine 3

---

Pour la première semaine, l'objectif sera de faire pratiquer votre enfant pendant une période de **15 minutes**. Comme mentionné plus haut, voici quelques directives à suivre pour vous guider dans votre pratique. Il est important de rappeler que l'activité doit demeurer dans les limites de votre enfant. Veuillez cocher toutes les étapes que votre enfant réussira, inscrire l'heure du début, de la séance, la date et vos commentaires du déroulement de la pratique s'il y a lieu.

La séance débute au moment où vous aurez placé la chaise et le iPad au-dessus de la tête de votre enfant.

Date (jj/mm/aa) : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Heure du début : \_\_\_\_\_

- ☐ Demandez à les bouchons intra-auriculaires;
- ☐ Demandez à votre enfant de se coucher sur le sol;
- ☐ Placez la chaise au-dessus de sa tête;
- ☐ Débutez la vidéo choisie préalablement;
- ☐ Placer une serviette roulée ou un coussin de chaque côté de sa tête (entre la tête et les barreaux de chaise);
- ☐ **Placer une serviette ou un drap sur le dessus de la chaise, de sorte que les côtés toucheront le sol pour former une sorte de lieu clos au niveau de sa tête;**
- ☐ Demandez-lui de ne pas bouger pendant 15 minutes;
- ☐ Débutez les sons de l'IRM.

Commentaires :

---

---

---

Nom du parent : \_\_\_\_\_

## Calendrier de préparation

	Lundi	Mardi	Mercredi	Jeudi	Vendredi	Samedi	Dimanche
Semaine 1							
Semaine 2							
Semaine 3							
Semaine 4					<b>Rencontre au laboratoire</b>		

*Veuillez faire un X sur toutes les journées du mois où vous aurez pratiqué avec votre enfant.*